



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Escuela Académica Profesional de Farmacia y Bioquímica

Formulación y desarrollo de metronidazol 0,75% gel

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica

AUTORES

Rosmery BECERRA HUARAKA

Judith Julieta GUERRERO LÓPEZ

ASESORES

Alfredo Alonzo CASTILLO CALLE

Daniel Enrique LUI LIY

Lima, Perú

2011



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Becerra R, Guerrero J. Formulación y desarrollo de metronidazol 0,75% gel [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Académica Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2011.

*A ti **Dios** por brindarme la vida.*

*A mis padres **Eduardo y Gregoria**
por su comprensión, por enseñarme
a encarar las adversidades de la vida
y por sembrar en mí los valores y
principios. Gracias por su amor,
apoyo, comprensión y sacrificios.*

*A mis hermano **Wilmer** por haber fomentado
en mí el deseo de superación y el anhelo de
triunfo en la vida.*

*A mi prima **Eva**, que ha sido como
una hermana durante mi vida,
brindándome siempre su
comprensión y apoyo incondicional.*

*A mis amigos, primos, tíos y sobrinos que
siempre estuvieron alentándome a superarme
y dándome tantas alegrías en las diferentes
etapas de mi vida.*

*A todos, espero no defraudarlos y
contar siempre con su valioso apoyo,
sincero e incondicional. Muchas
gracias de todo corazón.*

ROSMERY

*A ti **Dios** por brindarme la oportunidad de vivir, regalarme una familia maravillosa y poner en mi camino a todas éstas personas que he conocido y que he de conocer.*

*A mis padres **Manuel y Victoria**, por estar siempre conmigo apoyándome incondicionalmente en cada una de las locuras que he emprendido, estar conmigo en todo momento con el gran amor que sólo ustedes saben dar, sencillamente ustedes son la base de mi vida personal y profesional y realmente no tengo palabras que logren expresar lo mucho que los quiero, los admiro y respeto; por todo esto les agradezco de todo corazón el que estén siempre conmigo a mi lado.*

*A mi hermanita **Jaquelin**, por ser un gran ejemplo de vida a seguir; además de soportarme, escucharme y convertirse en mi mejor amiga.*

*A mi **Bekita** por ser el motor de alegría en la familia, sin ella no seríamos lo que somos ahora.*

*A mis abuelitos: **Aurelio, Zoraida, Juliana y Tomás**, amigos, maestros y entrenadores que fomentaron y fomentan en mí la lucha por alcanzar mis metas. Agradezco haber conocido a muy buenas personas como los son ustedes.*

JUDITH JULIETA

AGRADECIMIENTOS

Hoy celebramos el fin de una de las etapas especiales de nuestra vida, de una manera muy especial agradecer sinceramente al **Dr. Daniel Enrique Lui Liy** por su generosidad al brindarnos la oportunidad de recurrir a su experiencia científica en un marco de confianza, afecto y amistad fundamentales para la elaboración de este trabajo, a su vez por enseñarnos de una manera sencilla una visión crítica de muchos aspectos importantes de la vida, que nos ayudan a crecer como persona.

Agradecer al **Dr. Alfredo Alonzo Castillo Calle** por apoyarnos y brindarnos la confianza para la concreción de este trabajo, siendo un aporte invaluable no sólo en el desarrollo de la tesis, sino en nuestra formación tanto académica como personal que hemos tenido durante todo éste tiempo, inculcándonos los valores de responsabilidad y honestidad.

A todos nuestros maestros por todas sus enseñanzas brindadas, además de hacernos sentir que ésta facultad es nuestro segundo hogar que a pesar del tiempo y la distancia nunca dejaremos de ser parte de ésta familia.

Muchas gracias

.

ÍNDICE

	Página
Resumen	
Summary	
I. Introducción	01
Objetivos	02
Objetivo general	02
Objetivo específico	02
II. Marco Teórico	
2.1 Formulación de medicamentos	03
2.2 Etapas en el desarrollo farmacéutico	03
2.3 Geles	03
2.3.1 Mecanismo de formación de los geles	04
2.3.2 Selección de vehículos en los geles	06
2.4 Excipientes	07
2.5 Controles en el desarrollo del gel	08
2.6 Acondicionado de medicamentos	09
2.6.1 Acondicionamiento primario	09
2.6.2 Acondicionamiento secundario	09
2.7 Estudio de estabilidad	11
2.7.1 Estabilidad acelerada	12
2.7.2 Estabilidad intermedia	12
2.7.3 Estabilidad a largo plazo	13
2.8 Estudio de caracterización del metronidazol	13
2.9 Estudio y caracterización de los excipientes	14
III. Parte Experimental	17
3.1 Equipos y materiales	17
3.2 Procedimiento	18
3.2.1 Ensayos de caracterización del gel y análisis fisicoquímico	18
3.2.2 Especificaciones del gel	21
3.2.3 Metodología experimental en la formulación y desarrollo del Metronidazol 0,75% Gel	22
3.2.4 Etapa piloto	27
3.2.5 Etapa de escalonamiento industrial	30
IV. Resultados	34
4.1. Resultados etapa de ensayo	34
4.2. Resultados etapa piloto	36
4.3. Resultados etapa de escalonamiento industrial	44
V. Discusión	48
VI. Conclusiones	51
VII. Recomendaciones	52
VIII. Referencias bibliográficas	53
IX. Anexos	55

RESUMEN

En el presente trabajo se describe el desarrollo de un gel conteniendo 0,75% de metronidazol, diseñado con el objetivo de lograr una formulación que cumpla con los parámetros de la Farmacopea (USP 30) para el control de la calidad del producto terminado. El proceso de formulación se realizó en tres etapas, en la primera se realizaron 3 formulaciones preliminares (ensayos) para la evaluación de compatibilidad de los excipientes con respecto al principio activo y el desarrollo del proceso de fabricación del gel. El método de fabricación se diseñó de acuerdo a las características fisicoquímicas del principio activo y excipientes elegidos (hidrogel, a base de un polímero semisintético). En la segunda etapa, de acuerdo a los resultados, se eligió una de las tres formulaciones, fabricándose a mayor escala (lote piloto); se evaluaron los parámetros fisicoquímicos del gel, encontrándose dentro de las especificaciones de farmacopea. Posteriormente el lote piloto seleccionado fue envasado en dos tipos de material (tubos de polietileno colapsible y tubos de aluminio colapsible, éste último recomendado por la USP), ambos fueron sometidos a un estudio de estabilidad acelerada por seis meses (temperatura: $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa: $75 \pm 5\%$), observándose que el gel envasado en el tubo de polietileno colapsible obtuvo un resultado no conforme al tercer mes de estabilidad por no cumplir con la prueba de cuantificación del metronidazol; por otro lado, el gel envasado en el tubo de aluminio colapsible culminó el estudio de estabilidad acelerada, con resultados conformes, procediéndose así con la tercera etapa, el escalonamiento industrial, el mismo que fue realizado siguiendo los mismos pasos realizados en el lote piloto. Con los resultados obtenidos al culminar el estudio de estabilidad acelerada, se determinó que la formulación desarrollada para el gel de metronidazol 0,75 % envasado en tubos de aluminio colapsible cumple con las especificaciones establecidas en la Farmacopea (USP 30).

Palabras clave: Gel, formulación, desarrollo, estabilidad acelerada, tubo colapsible.

SUMMARY

This work describes the development of a gel containing 0,75 % metronidazole, designed with the objective of achieving a formulation that meets the parameters of the Pharmacopeia (USP 30) for the quality control of finished product. The formulation process was conducted in three stages, the first preliminary formulations were performed 3 (trials) to evaluate the compatibility of excipients with respect to the active and the development of the manufacturing process of the gel. The manufacturing method was designed according to the physicochemical characteristics of the active ingredient and excipients chosen (hydrogel based on a semi-synthetic polymer). In the second stage, according to the results, we chose one of the three formulations and manufactured in a larger scale (pilot batch) evaluated the physicochemical parameters of the gel, being within pharmacopoeia specifications. Subsequently, the selected pilot batch was packaged in two types of material (collapsible polyethylene tubes and collapsible aluminum tubes, the latter recommended by USP), both were subjected to accelerated stability study for six months (temperature: 40 ± 2 °C and relative humidity: 75 ± 5 %), with the gel packed in collapsible polyethylene tube nonconforming scored the third month of stability does not meet the test of quantification of metronidazole, on the other hand, the gel packing in collapsible aluminum tube completed the accelerated stability study, with results in line, and proceeding with the third stage, the industrial scaling, the same as was done following the same steps taken in the pilot batch. With the results obtained on completion of the accelerated stability study, we determined that the formulation developed for metronidazole 0,75 % gel packaged in collapsible aluminum tubes meet the specifications of the Pharmacopeia (USP 30)

Keywords: Gel, design, development, accelerated stability, tube.

I. INTRODUCCIÓN

Dentro de la práctica profesional del Químico Farmacéutico se encuentra el campo de la formulación de productos nuevos, los cuales deben ser garantizados en cuanto a actividad terapéutica y calidad física del producto terminado. Esto se logra con la formación teórica durante los cursos que proporciona la carrera. Luego, el complemento de esa formación lo encuentra el profesional, cuando puede aplicar y poner en práctica los conocimientos adquiridos propiamente en la industria. Es entonces, cuando se tiene la oportunidad de innovar, crear y mejorar formas farmacéuticas de varios tipos, según sea el caso.

Los campos de la aplicación de la farmacotecnia son extensos y con muchas variables propias de cada uno. Debido a esto, el presente trabajo, se orienta al campo de semi-sólidos y más específicamente a las formulaciones de uso tópico en forma de gel. En este caso en particular, se utilizó metronidazol, que es un agente antibacteriano con un perfil de absorción bueno, siempre y cuando la formulación del gel proporcione las condiciones ideales para que el principio activo tenga una eficaz acción terapéutica.

Como punto de partida, nos basamos en la necesidad de aportar datos que apoyen el aprendizaje profesional del Químico Farmacéutico y datos sobre las ventajas y desventajas de formular con este principio activo.

Para el cumplimiento del propósito de este trabajo, se usaron agentes gelificantes, con los que se evaluaron las características de proceso y los ensayos, con el fin de determinar la forma más recomendable para formular un gel específico.

El estudio comparativo sirvió para establecer las diferencias entre las características de las tres fórmulas ensayadas, en cuanto a consistencia, transparencia, untuosidad y complejidad del proceso; el estudio de estabilidad acelerada sirvió para evaluar el material de empaque adecuado para el gel.

Es por esto que los estudios comparativos de formulaciones ayudan al profesional a usar todos los recursos con que cuenta, con el fin de proporcionar una forma farmacéutica de buenas cualidades. Esto es importante ya que en el campo de la formulación se pueden desarrollar medicamentos de buena calidad, así como también de bajos costos que sean accesibles a la población. De allí la importancia de que el Químico Farmacéutico tenga una buena preparación en este campo para aportar a través de la industria farmacéutica nacional especialmente, medicamentos eficaces y económicos; además, de desarrolla en sentido de responsabilidad y de investigación para aportar beneficios a la población en el mantenimiento de la salud.

Por tanto se formuló y desarrolló un gel de metronidazol al 0,75 %, el mismo que deberá cumplir con las especificaciones de calidad.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Formular y desarrollar el gel de metronidazol 0,75 %, que cumpla con especificaciones de calidad en un estudio de estabilidad acelerada.

Objetivos específicos

- Realizar formulaciones para definir la fórmula y el proceso de fabricación del gel de metronidazol 0,75 %.
- Evaluar el empaque primario que mantenga estable al gel.
- Desarrollar el escalamiento industrial.

II. MARCO TEORICO

2.1 FORMULACION DE MEDICAMENTOS¹⁻³

Se define como producto farmacéutico a un medicamento que en sus diferentes formas farmacéuticas, ejerce una acción terapéutica en el ser humano, donde su estabilidad es la resultante de las condiciones de desarrollo farmacéutico, proceso de fabricación, empaque y almacenamiento del mismo.

2.2 ETAPAS EN EL DESARROLLO FARMACEÚTICO⁴

Los componentes que intervienen en el desarrollo farmacéutico son los siguientes:

- Estudios de formulación y elección
- Selección de fórmula
- Formulación
- Selección de envase primario
- Estabilidad acelerada
- Transferencia de tecnología (cambio a escala industrial) de la forma farmacéutica
- Validación de métodos analíticos
- Validación de procesos productivos
- Estabilidad a largo plazo

2.3 GELES^{5,6}

Son sistemas semisólidos transparentes, consistentes, compuestos por pequeñas partículas inorgánicas o grandes moléculas orgánicas interpenetradas por un líquido. Estas preparaciones están formadas por líquidos gelificados con ayuda de agentes apropiados. La característica común de éstos es la presencia de un tipo de estructura continua que les proporciona las propiedades de los semisólidos. El término gel es amplio e incluye semisólidos de diversas características, éstos pueden estar constituidos por:

- **Proteínas:** Colágeno, gelatina
- **Polisacáridos:** Alginatos, ácido hialurónico, pectinas, almidón, varios carbohidratos.

- **Sustancias inorgánicas:** Hidróxido de aluminio, esmectitas.
- **Polímeros semisintéticos:** Carbomer, polaxamer, policrilamida, polivinil alcohol.

Si bien, desde el punto de vista del volumen de producción, las preparaciones dermatológicas ocupan el 4 % en las estadísticas, constituyen, sin embargo, un grupo de significativa importancia dentro de la tecnología farmacéutica. Esto se debe a que su formulación requiere de consideraciones muy especiales, no solamente en lo referente a la naturaleza de los principios activos, las bases o vehículos y los diferentes aditivos, sino también por la complejidad del órgano sobre el cual van a ser aplicados, es decir, sobre la piel.

En el diseño de un gel es indispensable seleccionar la formulación que presente características organolépticas y reológicas idóneas para su administración tópica, es decir, con extensibilidad y textura apropiada. Es también importante asegurarse de que la preparación sea estéticamente aceptable para el paciente y fácil de usar.

Ventajas

- Son bien tolerados.
- Fácilmente lavables, no presentan grasa (aspecto positivo para preparaciones del acné).
- Producen frescor.
- Emoliente (especialmente para tejido desgastado).
- No mancha.
- Soluble o miscible en agua.

Desventajas

- Incompatibilidad con numerosos principios activos.
- Tendencia a la desecación.
- Bajo poder de penetración (indicados para tratamientos de superficie).

2.3.1 MECANISMO DE FORMACIÓN DE LOS GELES²⁻⁴

La formación de los geles pueden ser influidas de acuerdo a la dependencia que tienen con el pH del medio como:

a. Polímeros que dan lugar a un gel dependiente del pH del medio

Forman soluciones ácidas que al neutralizarlas con las bases adecuadas aumentan la viscosidad y disminuyen la turbidez del medio, por ejemplo los constituidos por **polímeros semisintéticos**.

Si se agrega exceso de base puede producir pérdida de viscosidad al neutralizarse los grupos carboxílicos. El agregado de electrolitos a estos geles, como por ejemplo cloruro de sodio, disminuye la viscosidad, ya que los grupos carboxílicos cargados se rodean de cationes metálicos, produciéndose neutralización de cargas, impidiendo la formación de una matriz rígida.

En la **figura 1** se muestra la disociación en grupos carboxílicos (COOH) del polímero en valores bajos de pH, formando un espiral flexible; mientras que en la **figura 2** la incorporación de una base produce la disociación de éstos grupos carboxílicos, ionizándose y expandiéndose la molécula para formar la sal haciéndose más rígido el sistema del gel.

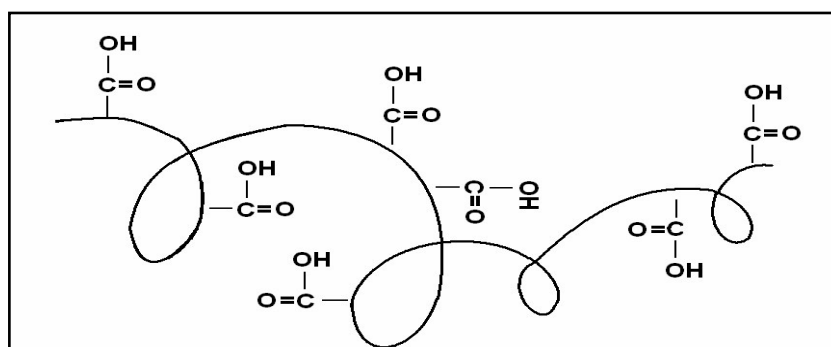


Figura 1. Disociación de grupos carboxílicos del polímero.

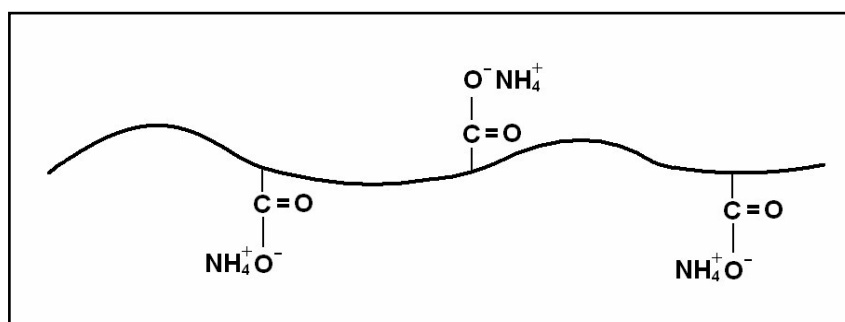


Figura 2. Ionización de los grupos carboxílicos y formación de la sal.

b. Polímeros que dan lugar a un gel por sí mismo, independiente del pH del medio

No precisan ser neutralizados para la formación del gel; gelifican por sí mismo, forman puentes de hidrógeno entre el solvente y los grupos carboxílicos del polímero.

- Como se muestra en la **tabla 1** los geles también pueden ser clasificados de acuerdo a su comportamiento frente al agua, viscosidad, número de fases y estructura.

Tabla 1. Clasificación de geles

Clasificación	Tipo	Ejemplo
Comportamiento frente al agua	Geles hidrófilos o hidrogeles	Glicerina, propilenglicol, goma tragacanto, almidón, derivados de la celulosa, polímeros carboxílicos, silicatos de aluminio y magnesio.
	Geles hidrófobos o lipogeles	Aceites grasos gelificados, parafina líquida
Viscosidad	Fluidos, semisólidos y sólidos.	--
Número de fases	Geles monofásicos	
	Geles bifásicos	Oleo/acuoso (o/w), acuoso/silicona (a/s)
Estructura	Geles elásticos	Gelatina, agar, almidón, pectina
	Geles no elásticos	Gel de ácido silícico o gel de sílice

2.3.2 SELECCIÓN DE VEHÍCULOS EN LOS GELES¹⁻³

Los criterios de selección y formulación de un vehículo deben establecerse, en primer lugar, basándose en el tipo de lesión cutánea sobre la que se ha de emplear. Estos deben cumplir las siguientes características:

- **pH**, ser neutro o débilmente ácido, lo más parecido al de la piel.
- **Estabilidad física y química**, así como compatibilidad con los principios activos que se incorporan.

- **Propiedades reológicas**, deben proporcionar al preparado adecuada extendibilidad y adaptabilidad a la superficie y cavidades cutáneas. Para ello es recomendable que posean flujos de tipo plástico-tixotrópico, caracterizados por aumento de la fluidez durante la aplicación, seguida de la recuperación de la textura inicial después de extendido el medicamento, lo que permite mantenerlo localizado y adherido a la zona tratada.
- La posibilidad de ser eliminados de la zona tratada mediante simple lavado.

Los factores desencadenantes de la inestabilidad de un gel son:

- Temperatura
- Cambio de pH
- Agitación violenta
- Electrolitos, a consecuencia los geles con el tiempo pierden su condición de tal y su estructura puede llegar a romperse.

2.4 EXCIPIENTES^{1-3,7}

Es cualquier sustancia diferente al principio activo que ha sido evaluado apropiadamente, incluido en una formulación como auxiliar del proceso del sistema durante la manufactura, así mismo soporta, protege e incrementa la estabilidad del medicamento.

2.4.1 Agente gelificante

Denominado también agente espesante; eficaces en rango de pH de 5 a 10, la que generalmente se ve reducida por la presencia de electrolitos. Polímeros resistentes al ataque bacteriano, pero no soportan el crecimiento de mohos, por lo que para su conservación se requieren otros componentes en la formulación final. La concentración recomendada en geles es de 0,3 – 1,0 %; mantienen su viscosidad durante largos periodos de tiempo.

2.4.2 Conservadores

Se emplean para conservar o mantener las características del medicamento el mayor tiempo posible, evitando contaminaciones microbianas y fúngicas, oxidaciones y otras alteraciones, para lo cual se emplean respectivamente sustancias antimicrobianas, antifúngicas, antioxidantes y agentes complejantes.

2.4.3 Disolventes

Agente que permite generar un sistema homogéneo en la elaboración de los productos semisólidos, generalmente éste componente se encuentra en mayor proporción.

2.4.4 Agente quelante

Los agentes quelantes o antagonistas de metales pesados son sustancias que forman complejos con iones de metales pesados. A estos complejos se les conoce como quelatos o complejos formados por la unión de un metal y un compuesto que contiene dos o más ligandos potenciales.

2.4.5 Agente regulador del pH

También llamados reguladores de acidez, son aditivos utilizados para modificar o mantener el pH de las formas farmacéuticas preparadas; importante para la fabricación del producto, a su vez genera estabilidad del producto.

2.5 CONTROLES EN EL DESARROLLO DE GELES

En cada etapa del proceso de fabricación resulta necesario realizar controles o inspecciones de calidad que pueden dividirse en varios tipos:

- a) **Materia prima:** Se realiza los controles respectivos que estipula la farmacopea oficial que sigue el laboratorio fabricante.
- b) **Control del producto en proceso:** Se realiza un análisis parcial del producto en proceso donde se decide si se continúa o no con la etapa de “Envasado” o se reprocesa el lote.

- c) **Etapa de envasado de producción:** Se controlan los procesos de llenado y sellado para verificar la marcha de las operaciones y, si es preciso, realizar correcciones en los procesos. Los factores claves en estas etapas son el control del peso y hermeticidad.
- d) **Control del producto terminado:** Se realiza un análisis completo del producto terminado donde se decide si se aprueba, se reprocesa o rechaza el lote.

2.6 ACONDICIONADO DE MEDICAMENTOS^{2,10}

Su función se centra en proveer protección al medicamento frente a una serie de riesgos tipo mecánico, biológico, ambiental y químico, además de garantizar su inviolabilidad, proporcionar información, tanto al paciente, como al personal profesional de la salud. Esta operación permite garantizar que el medicamento llegue al usuario en condiciones óptimas de estabilidad, seguridad y eficacia.

Existen dos tipos de acondicionamiento:

2.6.1 Acondicionamiento primario

Se define como el envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con el medicamento. Por ejemplo: Un tubo, un frasco, una ampolla o un blíster. Debe cumplir lo siguiente:

- No reaccionar con el medicamento
- No ceder ningún componente al medicamento.
- No afectar la estabilidad, seguridad, potencia o calidad del medicamento.

2.6.2 Acondicionado secundario

Se define como el embalaje exterior, que contiene al acondicionamiento primario, básicamente, consiste en colocar el producto previamente envasado y etiquetado, dentro de su envase secundario, estuche en el cual se introducirá también el prospecto.

En la **tabla 2** se describen determinados riesgos a los que puede verse expuesto un medicamento, lo cual puede ser evitado con un acondicionado correcto.

Tabla 2. Tipos de protección y riesgos

Protección	Riesgo
Mecánica	Golpes, caídas, presión
Físico	Vibraciones, abrasión
Ambiental	Humedad, temperatura, gases, luz.
Biológico	Animales, crecimiento de microorganismos
Química	Reacciones degradativas, reacciones químicas
Pasiva	Manipulación intencionada o no, apertura por parte de los niños

Las formas semisólidas suelen venir comúnmente envasadas en tubos de forma cilíndrica, de material de plásticos o metal con capacidad variable según la presentación. Según las características descritas se mencionan dos tipos de tubos:

a) Tubos de plástico: Constituidos por diferentes polímeros como el polietileno de alta densidad - HLDP y baja densidad – HLDP.

Características:

- Resisten el ataque químico de ácidos débiles, bases débiles y solventes orgánicos.
- No resiste el ataque químico de ácidos fuertes.
- Permeables al oxígeno y al dióxido de carbono, siendo impermeables al vapor de agua.
- De bajo costo, peso ligero, mantienen su forma a lo largo de la vida útil (factor estético).
- Por la flexibilidad del material y uso no correcto, éste puede favorecer la degradación del preparado remanente debido a la succión de aire y producto (aquellos tubos no colapsables), que puede estar contaminado hacia el interior del recipiente.

b) Tubos de metal: Material muy utilizado como constituyente de tubos plegables, los más utilizados son el estaño, aluminio y sus diversas

aleaciones. El estaño es químicamente el más inerte de todos los tubos de metal.

Características

- Fácilmente deformable, peso ligero, resistente a la fractura en condiciones normales y totalmente impermeables a: agua, aceites, solventes y todo tipo de gases; sin embargo, reacciona con facilidad oxidándose; por ello es barnizado en su interior con resinas vinílicas, fenólica o epoxidadas con el fin de aislar el metal del producto que contiene.
- Si se utiliza de forma correcta, el riesgo de contaminación remanente es mínimo ya que el tubo al ser colapsable, no incorpora aire hacia su interior.
- Fácil dispensación del preparado, con buen cierre y una protección adecuada del producto, se deforman con facilidad tras ser sometidos a una ligera presión.

2.7 ESTUDIO DE ESTABILIDAD^{2,3,11-13}

Se define como la capacidad de un medicamento a permanecer dentro de las especificaciones establecidas para mantener su identidad, potencia, calidad y pureza durante su periodo de vida útil y es a partir de ello que se obtiene una fecha de caducidad o vencimiento.

Un producto farmacéutico puede distribuirse y comercializarse en cualquier parte del mundo, por lo cual se hace necesario que el medicamento que está siendo elaborado y consumido en alguna parte del mundo sea igualmente eficaz en otro lugar; debido a la necesidad de expandir mercados y la diversidad climática. En la **tabla 3** se muestran las exigencias para los estudios de estabilidad de productos farmacéuticos en diferentes zonas climáticas.

Tabla 3. Condiciones de almacenamiento en las cuatro zonas climáticas

Definición		Condiciones de almacenamiento	
Zona	Clima	Temperatura (°C)	Humedad Relativa (%)
I	Templado	21	45
II	Sub tropical y mediterráneo	25	60
III	Cálido y seco	30	35
IV	Cálido y húmedo	30	70

Dentro de los factores que afectan la estabilidad de las formulaciones tenemos:

- Incompatibilidades físicas o químicas entre el principio activo y el resto de componentes de la formulación.
- Factores medioambientales: temperatura, aire, humedad, luz y microorganismos.
- Factores intrínsecos a la fabricación: solubilidad, pH, solventes utilizados, naturaleza del envase.

Los estudios de estabilidad se llevan a cabo tanto a diferentes intervalos de tiempo como a diferentes condiciones de humedad y temperatura, esto para determinar las condiciones de almacenamiento de cada producto, estableciéndose tres tipos de condiciones:

2.7.1 Estabilidad acelerada

En este tipo la frecuencia de análisis recomendada es de mínimo tres veces en el periodo que dure el estudio, que es de seis meses, incluyendo tiempo cero. Si ocurre un cambio significativo en los estudios de estabilidad acelerada, se debe continuar con un estudio en condiciones intermedias.

A partir de estos resultados podrán eliminarse aquellas formulaciones que, elaboradas en una primera etapa resulte inestables y, por tanto, inadecuadas para su empleo.

2.7.2 Estabilidad intermedia

En este la frecuencia de los análisis recomendada es de un mínimo de cuatro veces en el periodo que dure el estudio, que es de doce meses, incluyendo tiempo cero. Se realiza cuando ha sucedido un cambio significativo en el estudio de estabilidad acelerada:

- Si el resultado de la valoración revela una disminución del 5 % en comparación con el resultado inicial de la valoración del lote.
- Si cualquier producto de degradación está fuera de los límites especificados para el producto farmacéutico.
- Si no cumple con las especificaciones de aspecto y propiedades físicas como por ejemplo: color, pH, disolución, entre otros.

2.7.3 Estabilidad a largo plazo

Este se realiza en condiciones de temperatura y humedad denominadas “Condiciones ambientales”, que están especificadas por las autoridades, con el objetivo de establecer el tiempo de caducidad de la formulación (periodo durante el cual mantiene las condiciones establecidas) considerando las estimaciones realizadas en los estudios acelerados.

En la **tabla 4** se resume las condiciones de almacenamiento y los diferentes tipos de estudio de estabilidad que se realiza a un medicamento.

Tabla 4. Condiciones para estudios de estabilidad.

Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Tiempo Mínimo de Recolección de Datos
Acelerada	$40 \pm 2^{\circ}\text{C} / 75 \text{ HR} \pm 5\%$	6 meses
Intermedia	$30 \pm 2^{\circ}\text{C} / 65 \text{ HR} \pm 5\%$ (**)	6 meses
Largo plazo	$25 \pm 2^{\circ}\text{C} / 60 \text{ HR} \pm 5\%$ (*)	12 meses

(*) El analista puede optar por realizar el estudio a $30 \pm 2^{\circ}\text{C} / 65 \text{ HR} \pm 5\%$.

(**) En caso de usar la segunda opción para largo plazo ya no realiza intermedia.

2.8 ESTUDIO DE CARACTERIZACIÓN DEL METRONIDAZOL ^{7,14,15}

- **Descripción:** Cristales o polvo cristalino blanco a amarillo pálido, inodoro. Es estable en el aire; pero se oscurece cuando es expuesto a la luz.
- **Nombre químico:** 1-(β-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol.
- **Fórmula molecular:** $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$
- **Solubilidad:** Moderadamente soluble en agua y en alcohol, ligeramente soluble en éter y en cloroformo.

- **Fórmula Estructural**

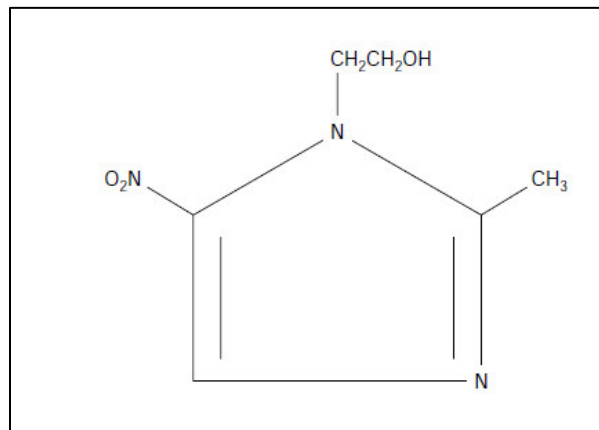


Figura 3. Estructura del metronidazol

- **Estabilidad**

Proteger de agentes fuertemente oxidantes y de la luz durante su almacenamiento.

- **Indicaciones terapéuticas**

Antibiótico con gran actividad bactericida frente a un gran número de bacterias anaerobias y algunas microaerófilas. El mecanismo de acción frente a la Rosácea no es conocido pero aparentemente se debe a un efecto antioxidante, demostrando reducir significativamente la concentración de especies neutrófilo-generadores de oxígeno reactivo, radicales hidroxilo y peróxido de hidrógeno, las cuales son capaces de causar daños al tejido en el lugar de inflamación, por tener efecto sobre las funciones celulares neutrófila, lo cual le atribuye un efecto antiinflamatorio.

2.9 ESTUDIO Y CARACTERIZACIÓN DE LOS EXCIPIENTES^{3,5,15-17}

a) **Carbomer 940**

Categoría funcional: Agente suspensor, gelificante y viscosante.

Estabilidad: Carbomer (ácido poliacrílico) es estable en estado seco y soluciones acuosas; debe ser guardado en un lugar fresco y seco.

Incompatibilidad: Incompatible con fenol, polímeros catiónicos, ácidos fuertes y concentraciones altas de electrolitos, decolorado con resorcinol.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: El carbomer es usado en formulaciones farmacéuticas como agente emulsificante (0,1- 0,5 %), agente suspensor (0,5 -1,05 %), agente gelificante (0,5 - 5,0 %).

b) Metilparabeno

Categoría funcional: Agente antimicrobiano, conservador en cremas y geles.

Estabilidad: Estable en soluciones acuosas a pH 3 - 6, puede ser esterilizado a 120 °C por 20 minutos sin descomposición, debe ser guardado en recipientes herméticos y lugar fresco.

Incompatibilidad: La actividad antimicrobiana del metilparabeno es reducida por la presencia de surfactantes.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: Es usado como agente antimicrobiano (0,05 – 0,25 %) sólo o en combinación con otros ésteres, usado como agente preservante, su efecto preservante es incrementado en combinación de propilenglicol (2-5 %).

c) Propilparabeno

Categoría funcional: Agente antimicrobiano, conservador en cremas y geles

Estabilidad: Es estable en soluciones acuosas a pH 3 - 6, puede ser esterilizado a 120 °C por 20 minutos sin descomposición, debe ser guardado en recipientes herméticos y lugar fresco.

Incompatibilidad: La actividad antimicrobiana es reducida en la presencia por la presencia de sustancias tensioactivas.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: Es usado como agente antimicrobiano (0,05 – 0,25 %) sólo o en combinación con otros ésteres; como agente preservante, su efecto se ve incrementado en combinación con propilenglicol (2-5 %).

d) Propilenglicol

Categoría funcional: Agente humectante, solvente, cosolvente.

Estabilidad: En condiciones ambientales es estable; pero a altas temperaturas tiende a oxidarse generando productos como propionaldehído, ácido láctico, ácido pirúvico y ácido acético.

Químicamente estable cuando se mezcla con glicerina, agua o alcohol.

Incompatibilidad: Incompatible con agentes oxidantes como permanganato de potasio.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: Como agente humectante de uso tópico: $\leq 15\%$.

e) **EDTA disódico**

Categoría funcional: Agente quelante

Estabilidad: En condiciones ambientales es estable.

Incompatibilidad: Evitar contacto con agentes oxidantes fuertes, cobre, aluminio.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: Participa como agente quelante en el proceso de fabricación de las formas farmacéuticas protegiendo a los principios activos de sufrir procesos de oxidación.

f) **Hidróxido de sodio**

Categoría funcional: Neutralizante

Estabilidad: Absorbe rápidamente el agua del aire; debe ser guardado en un lugar seco en envase hermético.

Incompatibilidad: Tiende a interactuar con ácidos generando sales.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: Participa en la regulación del pH; utilizado en la fabricación de las formas farmacéuticas.

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 EQUIPOS Y MATERIALES

3.1.1 MATERIALES Y EQUIPOS UTILIZADOS EN LA FABRICACIÓN DEL LOTE INDUSTRIAL

- Reactor de 400 y 500 L
- Tanque de 250, 300 y 400L
- Cocina eléctrica SENKING
- Homomixer FAM 4.5 HP
- Agitador de Helice FAISA N°1
- Recipientes de acero inoxidable de 25 L
- Llenadora de cremas GANZHORN STIRN
- Llenadora de cremas GASTI
- Balanza OHAUS CAP. 500g

3.1.2 MATERIALES Y EQUIPOS DE ANALISIS

- Cámara de vacío
- Potenciómetro digital
- Cromatógrafo Líquido de alta performance HPLC 1200

3.1.3 MATERIALES Y EQUIPOS UTILIZADOS EN EL DESARROLLO DE ENSAYOS

- Agitador convencional
- Balanza Mettler Toledo CAP. 300 g
- Agitador manual
- Potenciómetro digital

3.1.4 MATERIALES Y EQUIPOS UTILIZADOS EN EL DESARROLLO DEL LOTE PILOTO

- Agitador Stir-Pak

- Balanza Mettler Toledo CAP. 300 g
- Agitador manual
- Potenciómetro digital

3.2 PROCEDIMIENTO

- Se prepararon 3 formulaciones de metronidazol gel. Según el tamaño del lote, características y equipos empleados las formulaciones se dividieron en:
- Etapa preliminar - ensayo (3 formulaciones): El tamaño del lote en ésta etapa fue de 50 tubos, para determinar compatibilidad de los excipientes con el principio activo.
- Etapa piloto (formulación elegida del ensayo en dos tipos de envase primario): El tamaño del lote en ésta etapa fue de 300 tubos, para lo cual se utilizaron algunos equipos de escalonamiento.
- Etapa industrial: Se realizó el escalonamiento industrial de la formulación elegida después de cumplir los ensayos de estabilidad acelerada de seis meses.
- Las condiciones de fabricación en todas las formulaciones fueron las siguientes:
 - Temperatura de ambiente de fabricación: No mayor a 25 °C.
 - Humedad relativa: No mayor a 70 %, con protección a la luz.
- El proceso de fabricación de cada formulación está detallado en los figuras 5,6 y 7 respectivamente.

3.2.1 ENSAYOS DE CARACTERIZACIÓN DEL GEL Y ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICOS

- Durante el proceso de fabricación del gel de metronidazol, se establecieron diferentes controles de calidad para cada etapa del proceso:
 - a) Aspecto
 - b) pH
 - c) Peso
 - d) Hermeticidad
 - e) Cuantificación del principio activo

a) Aspecto

El gel elaborado fue transparente con variación a una tonalidad amarilla, olor particular y aspecto homogéneo. El estudio de la apariencia externa fue guiada de acuerdo al producto patrón (Rozex 0,75 % gel).

b) pH

Determinado potenciométricamente según método oficial descrito en USP 30 (Rango trabajado: 4 – 6,5).

c) Peso

- La prueba se realizó según el método oficial descrito en la USP 30.
- Se pesaron individualmente 10 tubos vacíos, todos con tapa, calculándose el peso promedio y registrándolo en el formato de controles en proceso de fabricación. **Anexo 1.**
- El promedio de peso debe estar dentro del rango permitido.
- En la **tabla 5** se detalla la frecuencia e instrumento utilizado en éste ensayo.

c.1 Para los lotes del ensayo y piloto: Se muestrearon 5 tubos del inicio, medio y final del proceso de envasado.

c.2 Para el lote industrial: El muestreo y control de pesos durante el envasado del lote industrial fue realizado cada hora tomando al azar 10 tubos.

Tabla 5. Frecuencia de pesada en las etapas de envasado de los lotes fabricados.

Lote	Instrumento	Frecuencia	Cantidad de muestreo (Tubos)
Ensayo	Balanza Mettler Toledo de 300 g de capacidad	Inicio	5
		Medio	5
		Final	5
Piloto		Inicio	5
		Medio	5
		Final	5
Lote industrial	Balanza Ohaus de 500 g de capacidad	Cada hora	10

d) Hermeticidad

- La prueba se realizó según el método oficial descrito en la USP 30, evaluando la conformidad del cierre del tubo.
- Se sumergieron los tubos en un recipiente con solución de azul de metileno al 0,005 % y se mantuvo dentro de la cámara de vacío a una presión de 15 pulgadas de mercurio (pulgadas Hg) por cinco minutos.
- Se evaluó la conformidad de la hermeticidad (no debe haber presencia de azul de metileno en el interior del tubo).
- Se procedió a registrar en el formato de control de proceso de fabricación (Anexo 1).

d.1 Para el lote ensayo y piloto

Se muestrearon 5 tubos al azar, al inicio, medio y final, durante el proceso de envasado.

d.2 Para el lote industrial

El control de hermeticidad fue realizada cada hora durante el envasado. En la **tabla 6** se muestra la frecuencia, cantidad e instrumento utilizado.

Tabla 6. Frecuencia de hermeticidad en los ensayos, lote piloto y lote industrial

Etapa	Instrumento	Frecue ncia	Cantidad de muestra (Tubos)
Ensayo	Cámara de vacío (15 pulgadas Hg x 5 min)	Inicio	5
		Medio	5
		Final	5
Piloto		Inicio	5
		Medio	5
		Final	5
Lote Industrial		Cada hora	10

e) Cuantificación del principio activo

Para eso se analizaron cinco tubos en cada intervalo de muestreo, analizados individualmente por el método de Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC) según lo indicado en la USP 30.

3.2.2 ESPECIFICACIONES DEL GEL

Tabla 7. Especificaciones del gel según la Farmacopea (USP30)

Ensayos	Especificaciones
Aspecto **	Gel transparente a una tonalidad amarilla, de olor particular y aspecto homogéneo.
Llenado mínimo (g) *	Limite: De 10 tubos, el contenido neto promedio es no menor del declarado y sólo una mitad es menor del 90 % del declarado.
pH (25°C) *	4,00 – 6,50
Identificación del Metronidazol *	Cumple con los requerimientos de USP 30 - Prueba por Cromatografía en capa delgada (CCF) - Cromatografía líquida de alta performance (HPLC).
Cuantificación de Metronidazol *	Cumple con los requerimientos de USP 30 (90,00 % - 110,00 %)
<i>Recuento total de microorganismos aerobios (RTMA) *</i>	No más de 100 ufc/g
<i>Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (RTCHL) *</i>	No más de 10 ufc/g
<i>Investigación de gérmenes patógenos/g *</i>	Ausente

* Según USP 30

** Según técnica propia

3.2.3 Metodología experimental en la formulación y desarrollo del

metronidazol 0,75 % gel

Durante del desarrollo del gel se llevaron a cabo diferentes etapas como se muestra en la **figura 4**.

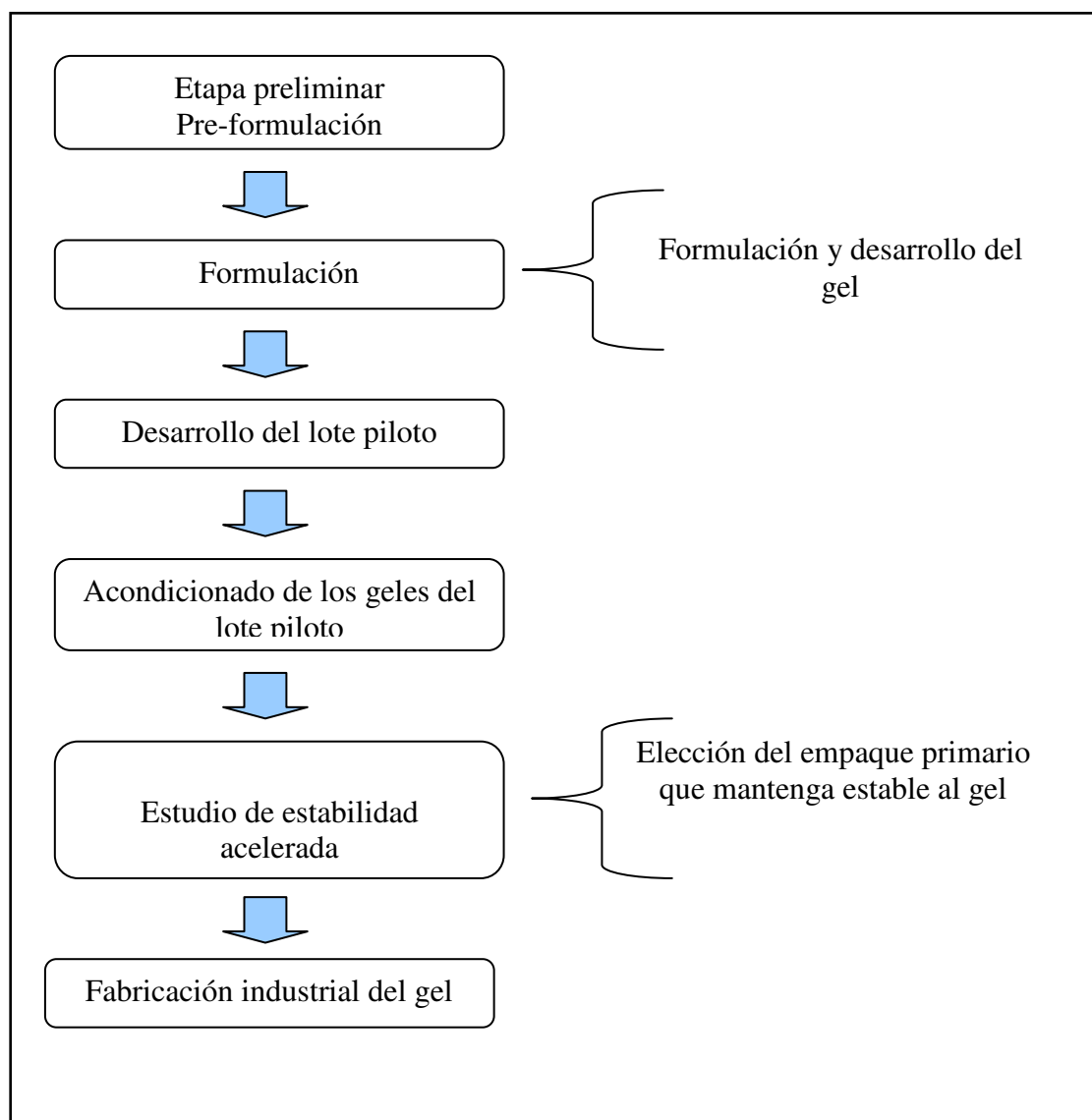


Figura 4. Esquema de metodología de formulación y fabricación

a. Etapa Preliminar o Pre formulación

En esta etapa se realizó la compatibilidad de excipientes utilizados para la formulación.

b. Formulación

Luego de confirmada la no interacción de metronidazol con los excipientes, se desarrollaron tres formulaciones (ensayos). Se establecieron distintas formulaciones evaluando la apariencia del gel. La composición básica de las tres formulaciones se muestran en la **tabla 8**.

Tabla 8. Fórmula cuali-cuantitativa por unidad de gel del ensayo

Descripción	Ensayo EN-I	Ensayo EN-II	Ensayo EN-III	Función
	Cantidad (g)	Cantidad (g)	Cantidad (g)	
Metronidazol micronizado	A	A	A	Principio activo
Hidroxietilcelulosa	B	---	---	Gelificante
Carbomer 940	---	B	B	Gelificante
Metilparabeno	C	C	C	Conservante
Propilparabeno	D	D	D	Conservante
Glicerinformal estabilizado	E	---	---	Disolvente
Escleroglucano (Tinocar GL)	F	---	---	Viscosante
Propilenglicol	---	D	D	Disolvente
Ácido cítrico	G	E	---	Regulador de pH
Fosfato disódico heptahidratado	H	F	---	Regulador de pH
Glicerina	---	---	---	Viscosante
PEG 12 dimeticona	I	---	---	Viscosante
Hidróxido de sodio	---	G	E	Neutralizante
EDTA disódico	J	H	F	Quelante
Agua purificada c.s.p	K	I	G	Vehículo

c. Diagrama de flujo del proceso de fabricación de los ensayos

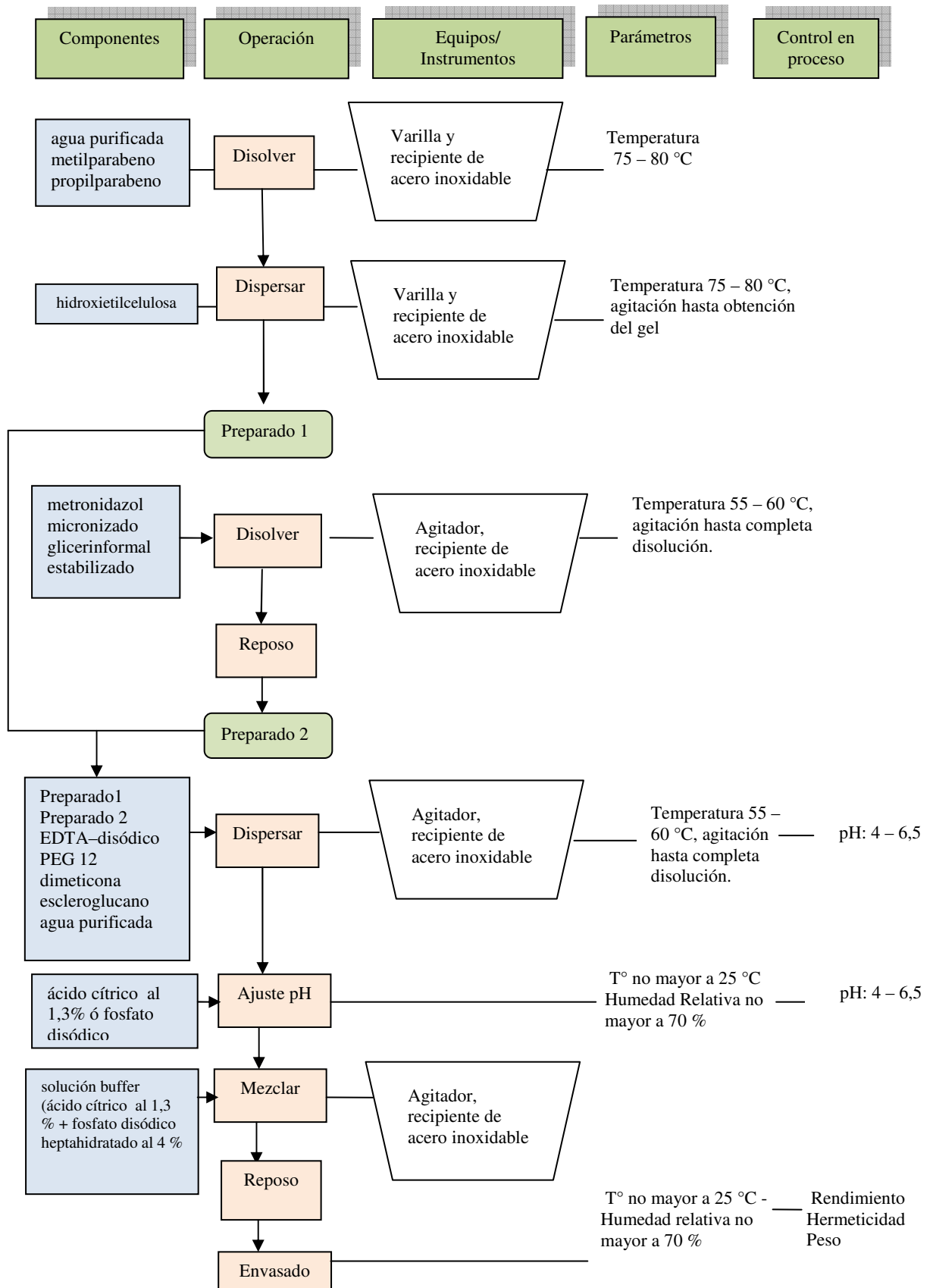


Figura 5. Ruta de flujo de la formulación EN-I

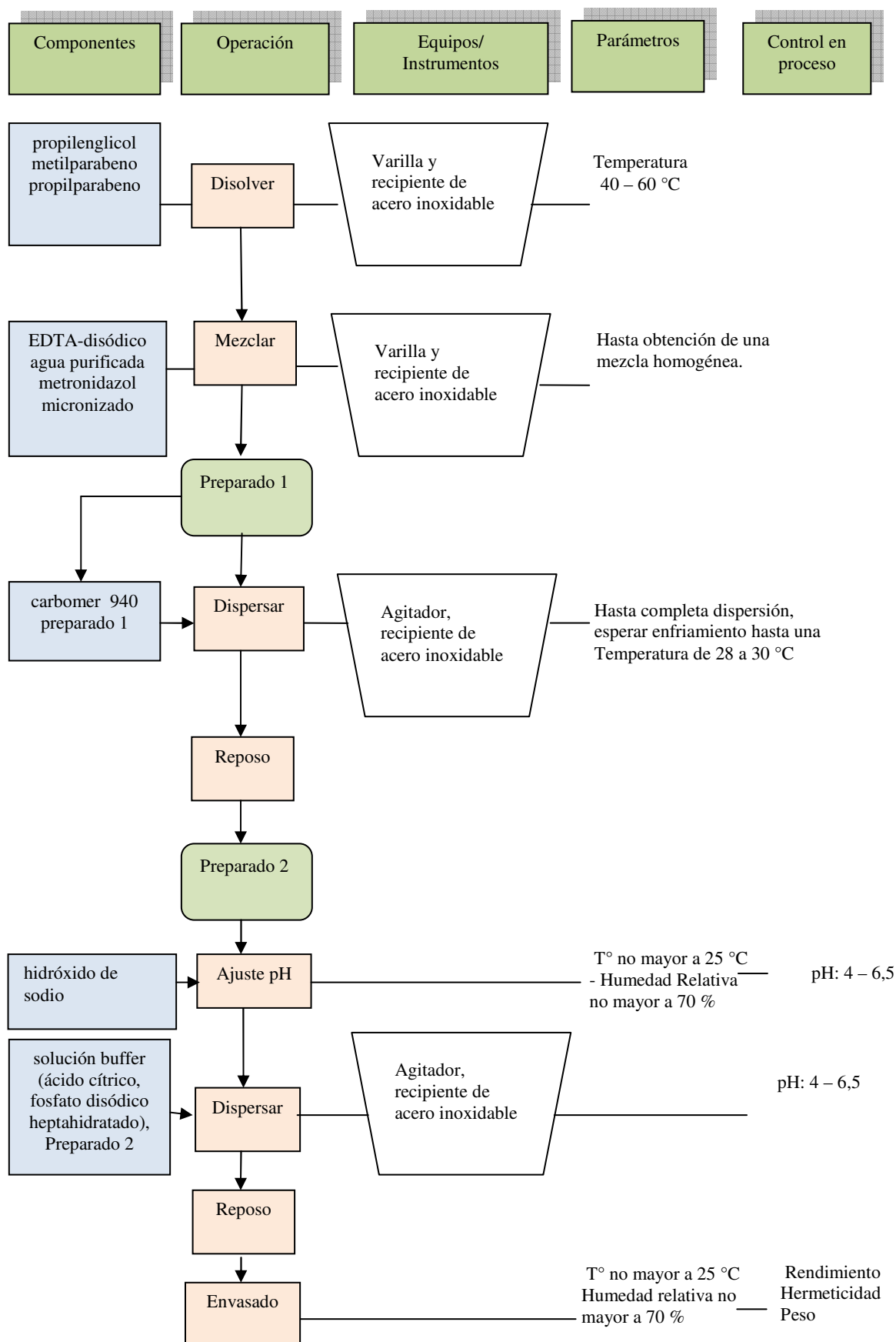


Figura 6. Ruta de flujo de la formulación EN-II

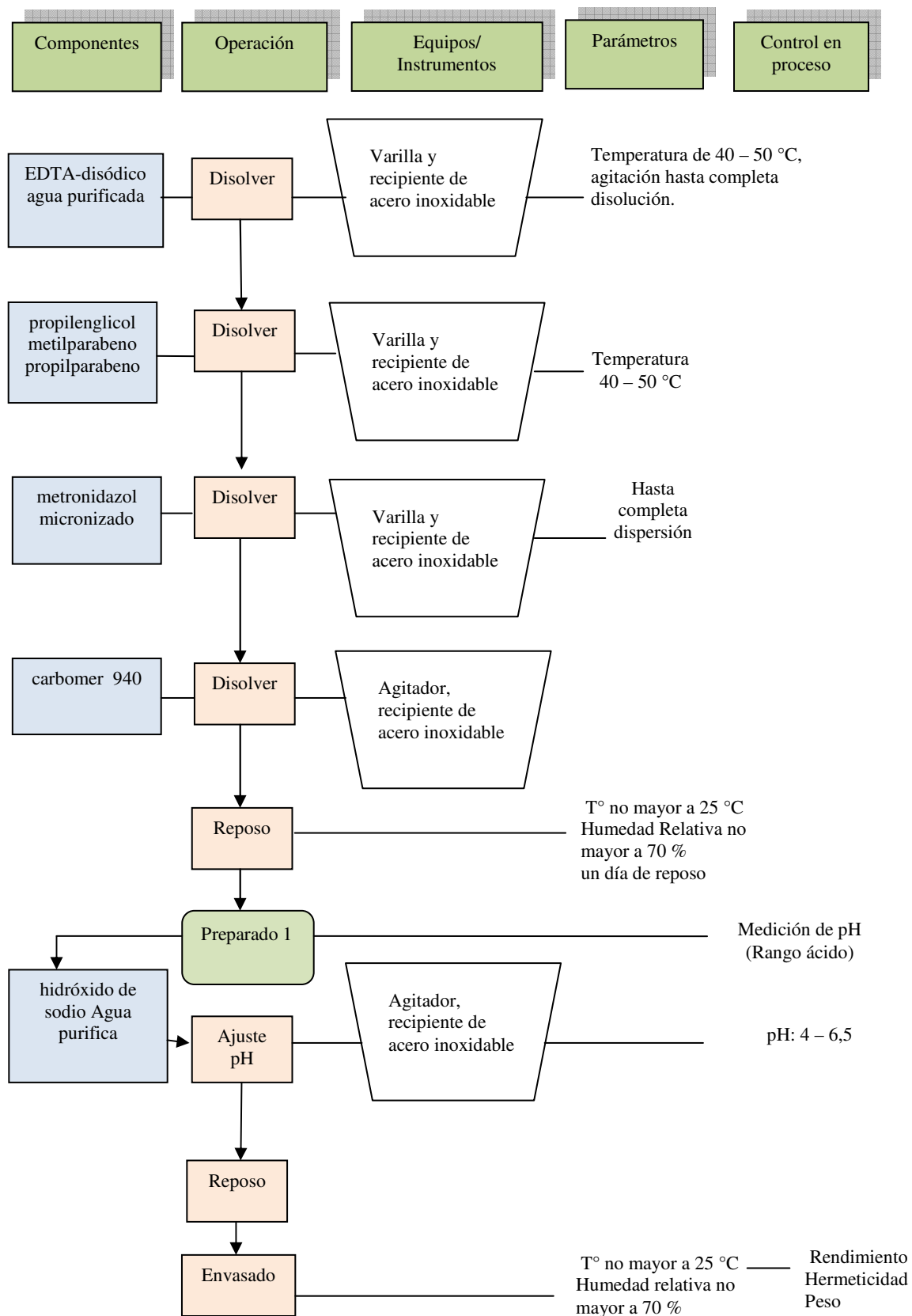


Figura7. Ruta de flujo de la formulación EN-III

d. Análisis fisicoquímico

Pruebas realizadas en los ensayos: Aspecto, pH, peso, hermeticidad y cuantificación del principio según método oficial descrito en USP 30, como se muestran en las **tablas 7 a 9**, respectivamente.

3.2.4 ETAPA PILOTO

a. Descripción de fórmula seleccionada

Se realizó el escalado piloto de la formulación EN-III utilizando equipos con capacidad cercana al 10 % de la existente a nivel industrial. El gel obtenido en éste lote, que obtuvo resultados farmacotécnicos y analíticos conformes, se envasaron en dos tipos de envase primario (tubo de aluminio y tubo de polietileno, colapsibles) para su posterior estudio de estabilidad acelerada según se muestran en las **tablas 19 y 20**, respectivamente.

La formulación **EN-III** envasado en:

- **Material 1:** Tubo de **aluminio colapsible** denominado **P1**.
- **Material 2:** Tubo de **polietileno colapsible** denominado **P2**.

En la **tabla 9** se detalla la formula cuali-cuantitativa del gel

Tabla 9. Fórmula cuali-cuantitativa por unidad de gel del piloto

Descripción	Cantidad (g)	Función
Metronidazol micronizado	A	Principio activo
Carbomer 940	B	Gelificante
Metilparabeno	C	Conservante
Propilparabeno	D	Conservante
Propilenglicol	F	Disolvente
EDTA disódico	G	Quelante
Hidróxido de sodio	H	Neutralizante
Agua purificada c.s.p.	I	Vehículo

b. Medio auxiliar de fabricación

Se describe el proceso de fabricación del piloto teniendo en cuenta la secuencia y los criterios utilizados en la etapa de ensayo.

I. FABRICACION

Nota: El proceso de fabricación se realizará protegido de la luz, bajo las siguientes condiciones ambientales:

Humedad relativa: $\leq 70\%$
Temperatura : $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$

1. En un recipiente de acero inoxidable, disolver lo siguiente:

Descripción	Cantidad	Unidad
Agua purificada (40 – 50 °C)	I-1	g
EDTA disódico	G	g

Temperatura: _____ Agitador: _____

Hora de inicio: _____ Hora final: _____

2. En otro recipiente disolver lo siguiente:

Descripción	Cantidad	Unidad
Propilenglicol (40 – 50 °C)	F	g
Metilparabeno	C	g
Propilparabeno	D	g

Temperatura: _____ Agitador: _____

Hora de inicio: _____ Hora final: _____

3. Mezclar las soluciones de los pasos 1. y 2. en un recipiente de acero inoxidable:

Descripción	Cantidad	Unidad
Solución de EDTA (40 – 50 °C)	G	g
Solución de parabenos (40 – 50 °C)	C+D	g

Agitar hasta completar homogenización:

Temperatura: _____ Agitador: _____

Hora de inicio: _____ Hora final: _____

4. Incorporar a la solución del paso anterior lo siguiente:

Descripción	Cantidad	Unidad
Metronidazol micronizado	A	g

Agitar hasta disolución del activo, manteniendo la temperatura de 40 -50 °C.

Temperatura: _____ Agitador: _____

Hora de inicio: _____ Hora final: _____

5. Agregar gradualmente a la solución del paso anterior lo siguiente:

Descripción	Cantidad	Unidad
Carbomer 940	B	g

Agitar hasta completar dispersión

Temperatura: _____ Agitador: _____

Hora de inicio: _____ Hora final: _____

6. Medir pH del gel y dejar en reposo de 14 – 16 horas.

pH: _____

7. Preparar una solución de hidróxido de sodio al 10 %:

Descripción	Cantidad	Unidad
Hidróxido de sodio	H	g
Agua purificada c.s.p.	I-2	g

8. Proceder a ajustar el pH del gel con la solución del hidróxido de sodio.

Temperatura: _____ Agitador: _____

Cantidad incorporada de solución: _____

pH obtenido: _____ Óptimo: 5,15 – 5,35

9. Completar a volumen con lo siguiente:

Descripción	Cantidad	Unidad
Agua purificada c.s.p.	I-3	g

Agitar por 5 minutos y verificar pH de la solución.

Hora de inicio: _____ Hora final: _____ pH: _____

Figura 8. Medio auxiliar de fabricación del lote piloto

c. Estabilidad

El estudio de estabilidad del gel se realizó por los métodos acelerados. En la **tabla 10** se muestran las condiciones trabajadas. La cuantificación de los dos pilotos (P1 y P2) en los envases primarios respectivos, el conteo microbiológico y los demás ensayos analíticos fueron realizados según el método descrito USP 30 para productos no estériles.

Tabla10. Condiciones del estudio de estabilidad acelerada

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Frecuencia de análisis	Tiempo mínimo de recolección de datos
Acelerado	$40 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / 75 HR $\pm 5\%$	0, 1,2,3 y 6 meses	6 meses

3.2.5 ETAPA DE ESCALONAMIENTO INDUSTRIAL

Según los resultados analíticos conformes del lote piloto P1 (material de envase primario: tubo de aluminio colapsible), se procedió a realizar el escalonamiento industrial, utilizando equipamiento de la existente a nivel industrial.

Medio auxiliar de fabricación

Se describe el proceso de fabricación del lote industrial teniendo en cuenta la frecuencia y los criterios utilizados en la etapa piloto.

FABRICACION:**Día 1:**

Medir el pH del agua purificada: (5,0 – 7,0): _____

1. En el reactor de 500 L medir H-1 L de agua purificada recientemente analizada, abrir la válvula de vapor y calentar a ebullición por 20 minutos, cerrar esta válvula, abrir la válvula de enfriamiento y enfriar hasta una temperatura de 40 – 50 °C. Verificar la temperatura:

Descripción	Cantidad	Unidad
Agua purificada	H-1	Kg

Hora de inicio ebullición: _____ Hora final ebullición: _____

Hora de inicio enfriamiento: _____ Hora final enfriamiento: _____

Temperatura final: _____

Fecha: _____ Realizado por: _____ Verificado por: _____

2. Trasvasar al reactor de 400 L, H-2 kg de agua purificada del paso anterior y disolver F Kg de EDTA disódico:

Descripción	Cantidad	Unidad
Agua purificada (40 – 50 °C)	H-2	Kg
EDTA disódico	F	Kg

Temperatura final: _____

Hora de inicio agitación: _____ Hora final agitación: _____

Fecha: _____ Realizado por: _____ Verificado por: _____

3. En un recipiente de acero inoxidable, disolver manualmente con ayuda de una varilla de acero inoxidable lo siguiente:

Descripción	Cantidad	Unidad
Propilenglicol (40 – 50 °C)	E	Kg
Metilparabeno	C	Kg
Propilparabeno	D	Kg

Disolver hasta completar disolución:

Temperatura: _____

Hora de inicio agitación: _____ Hora final agitación: _____

Fecha: _____ Realizado por: _____ Verificado por: _____

4. Incorporar la solución de parabenos (Paso 3.) al reactor de 400 L (Solución de EDTA disódico del paso 2.) y agitar con ayuda del agitador Faisa por 3 minutos.

Descripción	Cantidad	Unidad
Solución acuosa de EDTA disódico (40 – 50 °C)	Paso 2.	Kg
Solución de parabenos (40 – 50 °C)	Paso 3.	Kg

NOTA: Ambas soluciones deben estar a una temperatura de 40 a 50 °C.

Temperatura: _____

Hora de inicio agitación: _____ Hora final agitación: _____

Fecha: _____ Realizado por: _____ Verificado por: _____

5. Incorporar al reactor de 400 L lo siguiente:

Descripción	Cantidad	Cantidad corregida	Unidad
Metronidazol micronizado (*)	A	(*)	Kg

(*) Cantidad corregida de acuerdo al ajuste y sobredosaje del principio activo

Agitar con ayuda del agitador FAISA, hasta completa disolución del principio activo.

Temperatura entre 40 – 50 °C: _____

Hora de inicio agitación: _____ Hora final agitación: _____

Fecha: _____ Realizado por: _____ Verificado por: _____

6. Incorporar gradualmente al reactor de 400L (40 – 50 °C) el Carbomer 940 en constante agitación del agitador Faisa:

Descripción	Cantidad	Unidad
Carbomer 940	B	Kg

Luego de incorporado todo el carbomer, agitar por 30 minutos hasta completar dispersión.

Hora de inicio agitación: _____ Hora final agitación: _____

Fecha: _____ Realizado por: _____ Verificado por: _____

7. Reposo: Dejar en reposo el gel de 14 – 16 horas.

Tiempo de reposo: _____

Fecha: _____ Realizado por: _____ Verificado por: _____

DÍA 2:

8. En un recipiente de acero inoxidable adecuado, preparar una solución de hidróxido de sodio:

Descripción	Cantidad	Unidad
Hidróxido de sodio	G	Kg
Agua purificada	I-3	Kg

Fecha: _____ Realizado por: _____ Verificado por: _____

9. Medir el pH inicial del gel:

pH Inicial: _____ (3,0 – 4,0)

Luego incorporar gradualmente la solución de hidróxido de sodio, hasta llegar a pH óptimo:
5,15 – 5,35.

La incorporación de la solución de NaOH debe ser con constante agitación mediante el agitador FAISA

Cantidad de solución de NaOH incorporado	pH obtenido

Hora de inicio: _____ Hora final: _____

Fecha: _____ Realizado por: _____ Verificado por: _____

10. Completar el peso con lo siguiente:

Descripción	Cantidad	Unidad
Agua purificada c.s.p.		kg

Cantidad adicional de agua incorporado: _____

Peso bruto: _____ Peso tara: _____ Peso neto: _____

Luego agitar con ayuda del agitador FAISA hasta homogenización del gel.

Hora de inicio agitación: _____ Hora final agitación: _____

Fecha: _____ Realizado por: _____ Verificado por: _____

DATOS COMPLEMENTARIOS:

Figura 9. Medio auxiliar de fabricación del lote industrial

IV. RESULTADOS

4.1 ETAPA DE ENSAYO

4.1.1. CONTROL DE PESO

Especificación: Peso promedio: 10 g /Tubo \pm 0,5 g

Tabla 11. Resultados de la determinación del peso del gel

Ensayo	Toma de muestra	Pesos de los tubos (g)					Promedio	Desv. Est. (%)
Ensayo EN-I	Inicio	10,12	10,09	10,11	10,08	10,12	10,10	1,62
	Medio	10,10	10,11	10,09	10,11	10,10	10,10	0,75
	Final	10,10	10,12	10,11	10,07	10,11	10,10	1,72
Promedio (Ensayo EN- I)							10,10	1,44
Ensayo EN-II	Inicio	10,10	10,08	10,09	10,08	10,09	10,09	0,75
	Medio	10,11	10,10	10,11	10,12	10,07	10,10	1,72
	Final	10,09	10,09	10,10	10,11	10,09	10,10	0,80
Promedio (Ensayo EN- II)							10,10	1,31
Ensayo EN-III	Inicio	10,09	10,10	10,11	10,09	10,11	10,10	0,89
	Medio	10,08	10,09	10,13	10,10	10,08	10,10	1,85
	Final	10,09	10,06	10,08	10,09	10,12	10,09	1,94
Promedio (Ensayo EN- III)							10,09	1,71

4.1.2. CONTROL DE HERMETICIDAD

Tabla 12. Resultados de la determinación de la hermeticidad del gel

Ensayo	Toma de Muestra	Hermeticidad					Promedio
Ensayo EN-I	Inicio	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
	Medio	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
	Final	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Promedio (Ensayo EN-I)							Conforme
Ensayo EN-II	Inicio	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
	Medio	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
	Final	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Promedio (Ensayo EN-II)							Conforme
Ensayo EN-III	Inicio	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
	Medio	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
	Final	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Promedio (Ensayo EN-III)							Conforme

4.1.3. ANÁLISIS FISICOQUÍMICOS

Tabla 13. Resultados de análisis fisicoquímico de los ensayos de gel de metronidazol

Norma técnica: Según criterios de aceptación USP 30 <905>				
Pruebas	Especificaciones	Resultados		
		Ensayo	Ensayo	Ensayo
		EN - I	EN - II	EN - III
Aspecto	Gel transparente a una tonalidad amarilla, de olor particular y aspecto homogéneo.	Conforme	Conforme	Conforme
Llenado mínimo (g)	De 05 tubos el contenido neto promedio es no menor del declarado, y ninguna unidad es menor del 90% del declarado	10,08	10,10	10,09
pH (25 °C)	4,00 – 6,50	4,08	4,35	5,26
Identificación de metronidazol	Cromatografía fina (CCF)	Positivo	Positivo	Positivo
	Cromatografía Líquida (HPLC)			
Cuantificación de metronidazol (g/100 g)	0,675 – 0,825 g/100 g (90,00 – 110,00 %)	0,713 g/100 g (95,01 %)	0,705 g/100 g (94,00 %)	0,749 g/100 g (99,87 %)
Recuento total de microorganismos aerobios (RTMA): ufc/g	No más de 100 ufc/g	< 10	< 10	< 10
Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (RTCHL): ufc/g	No más de 10 ufc/g	< 10	< 10	< 10
Investigación de gérmenes patógenos: /g				
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<i>Pseudomonas aureus</i>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<i>Salmonella sp</i>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<i>Escherichia coli</i>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

4.2 ETAPA PILOTO

4.2.1 CONTROL DE PESO

El control en proceso se realizó por cada tipo de material envasado

a) **Material 1:** Tubos de **aluminio colapsible**, denominado Piloto **P1** (Tabla 14).

b) **Material 2:** Tubos de **polietileno colapsible**, denominado Piloto **P2** (Tabla 15).

Especificaciones: Peso promedio: 30 g /Tubo \pm 1 g

Tabla 14. Resultados de peso en tubos de aluminio colapsible (P1)

Toma de Muestra	Pesos de los tubos de aluminio colapsible (g)					Promedio	Desv.
							Est. (%)
Inicio	30,17	30,15	30,20	30,18	30,17	30,17	1,62
Medio	30,18	30,19	30,18	30,2	30,18	30,19	0,80
Final	30,15	30,16	30,15	30,17	30,16	30,16	0,75
Promedio						30,17	1,61

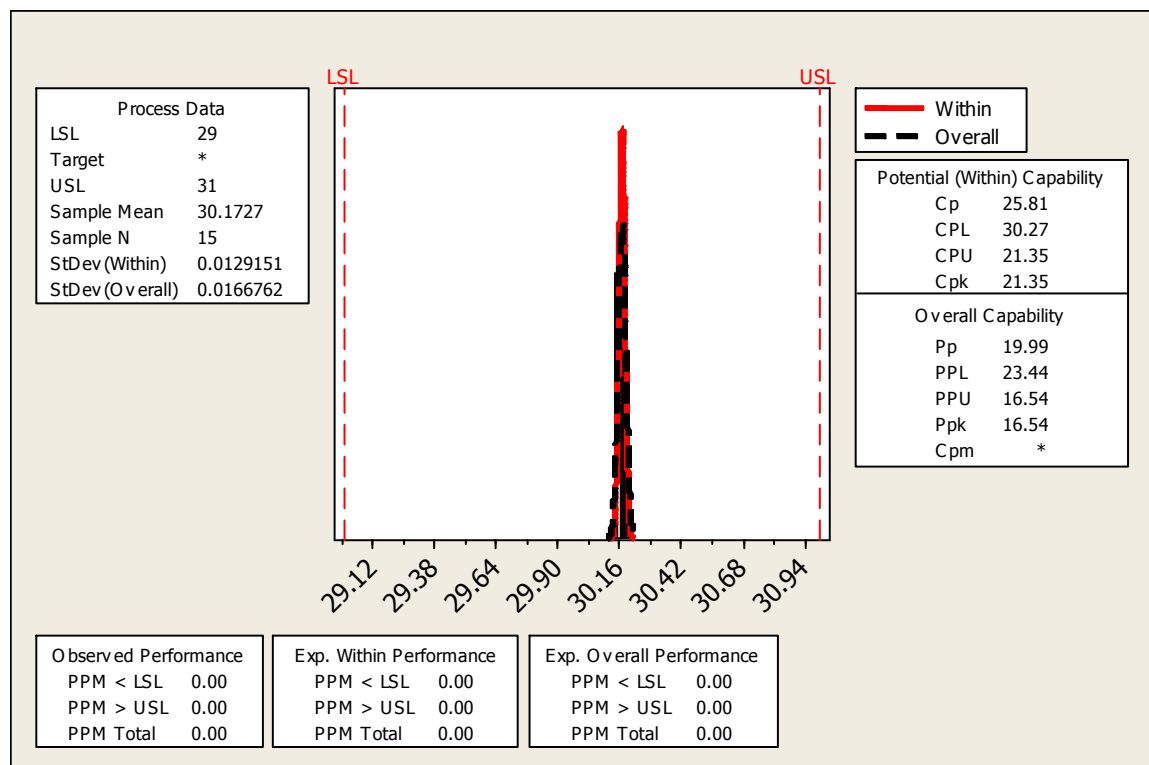


Figura 10. Evaluación de capacidad proceso del gel envasado en tubos de aluminio colapsible: inicio, medio y final del envasado.

Tabla 15. Resultados de peso en tubos de polietileno colapsible (**P2**)

Toma de Muestra	Pesos de los tubos de polietileno colapsible (g)					Promedio	Desv.
							Est. (%)
Inicio	30,12	30,15	30,15	30,14	30,15	30,14	1,17
Medio	30,14	30,11	30,12	30,13	30,16	30,13	1,72
Final	30,13	30,12	30,14	30,15	30,16	30,14	1,41
Promedio						30,14	1,51

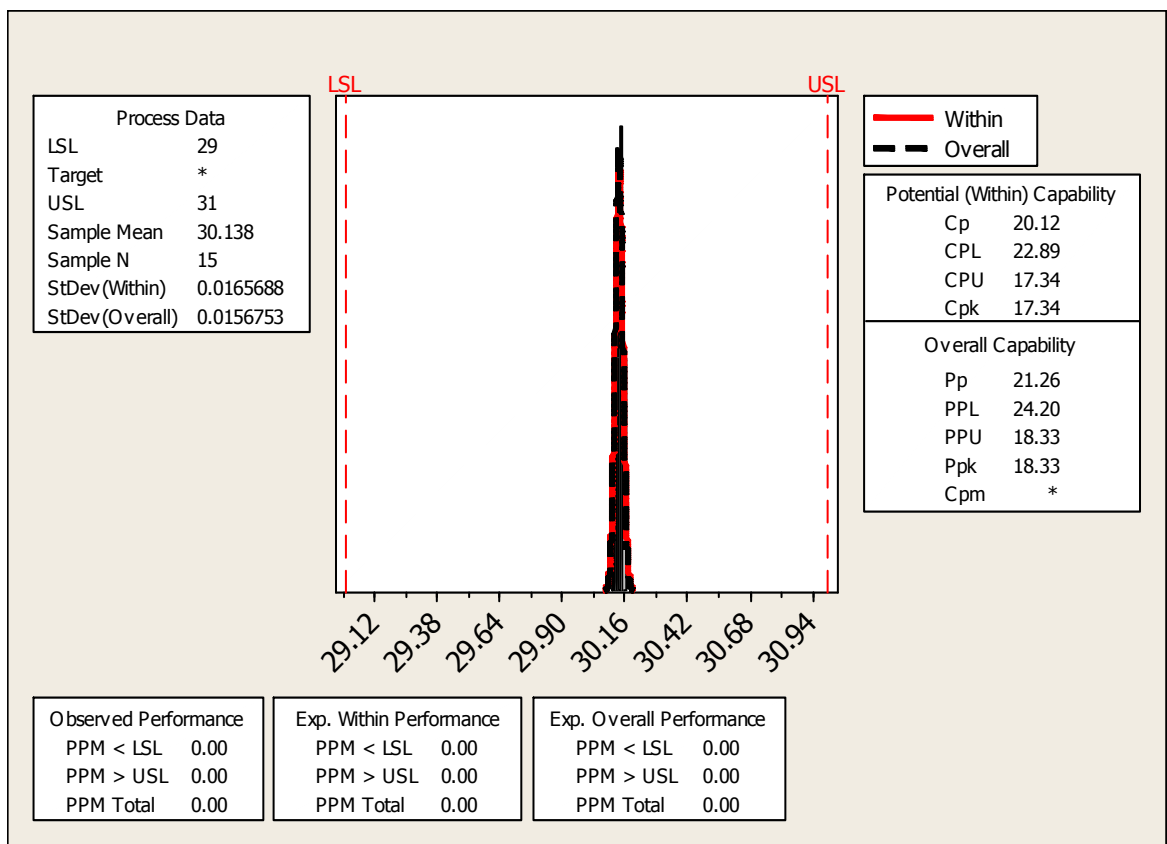


Figura 11. Evaluación de capacidad proceso del gel envasado en tubos de polietileno colapsible: inicio, medio y final del envasado.

4.2.2 CONTROL DE HERMETICIDAD

- a) **Material 1:** Tubos de **aluminio colapsible**, denominado Piloto **P1** (Tabla 16).
- b) **Material 2:** Tubos de **polietileno colapsible**, denominado Piloto **P2** (Tabla 17).

Tabla 16. Resultados de Hermeticidad realizada a los tubos de aluminio colapsible

Toma de Muestra	Hermeticidad en tubos de aluminio colapsible					Promedio
Inicio	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Medio	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Final	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Conclusión						Conforme

Tabla 17. Resultados de hermeticidad realizada a los tubos de polietileno colapsible

Toma de Muestra	Hermeticidad en tubos de polietileno colapsible					Promedio
Inicio	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Medio	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Final	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Conclusión						Conforme

4.2.3 ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICOS DE LOS LOTES PILOTOS P1 Y P2:

Tabla 18. Resultados fisicoquímicos realizados a cada lote piloto (P1 y P2)

Norma técnica: según criterios de aceptación USP 30 <905>			
Aspecto	Especificaciones	RESULTADOS	
		Lote piloto – P1 (Tubo de aluminio colapsible)	Lote piloto – P2 (Tubo de polietileno colapsible)
Características organolépticas	Gel transparente a una tonalidad amarilla, de olor particular y aspecto homogéneo.	Conforme	Conforme
Llenado mínimo (g)	De 10 tubos el contenido neto promedio es no menor del declarado, y ninguna unidad es menor del 90 % del declarado	30,10	30,12
pH (25 °C)	4,00 – 6,50	5,28	5,27
Identificación de metronidazol	Cromatografía fina (CCF) Cromatografía Líquida (HPLC)	Positivo	Positivo
Cuantificación de metronidazol	Método HPLC Límites: 0,675 – 0,825 g/100 g (90,00 – 110,0 %)	0,748 g/100 g (99,67 %)	0,737 g/100 g (98,25 %)

4.2.4 ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA DEL LOTE PILOTOS P1

Tabla 19. Resultados analíticos del estudio de estabilidad acelerada del piloto P1

Presentación: Tubo de aluminio colapsible x 30 g						
Pruebas	Especificaciones	Resultados				
		T ₀ (0 meses)	T ₁ (1 mes)	T ₂ (2 meses)	T ₃ (3 meses)	T ₄ (6 meses)
Aspecto	Gel transparente a una tonalidad amarilla, de olor particular y aspecto homogéneo.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Llenado mínimo (g)	De 10 tubos el contenido neto promedio es no menor del declarado, y ninguna unidad es menor del 90% del declarado	30,10	30,12	30,11	30,09	30,07
pH (25 °C)	4,00 – 6,50	5,28	5,23	5,27	5,26	5,22
Identificación de metronidazol	Cromatografía fina (CCF) Cromatografía Líquida (HPLC)	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Cuantificación de metronidazol	Método HPLC Límites: 0,675 – 0,825 g/100 g (90,00 – 110,0 %)	0,748 g/100 g (99,67 %)	0,746 g/100 g (99,43 %)	0,744 g/100 g (99,26 %)	0,743 g/100 g (99,10 %)	0,739 g/100 g (98,53 %)
Límite microbiano: Recuento total de microorganismos aerobios (RTMA): ufc/g	≤ 100	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (RTCHL): ufc/g	≤ 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Investigación de gérmenes patógenos: /g <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aureus</i> : <i>Salmonella sp.</i> <i>Escherichia coli</i>	Ausente Ausente Ausente Ausente	Ausente Ausente Ausente Ausente	Ausente Ausente Ausente Ausente	Ausente Ausente Ausente Ausente	Ausente Ausente Ausente Ausente	Ausente Ausente Ausente Ausente

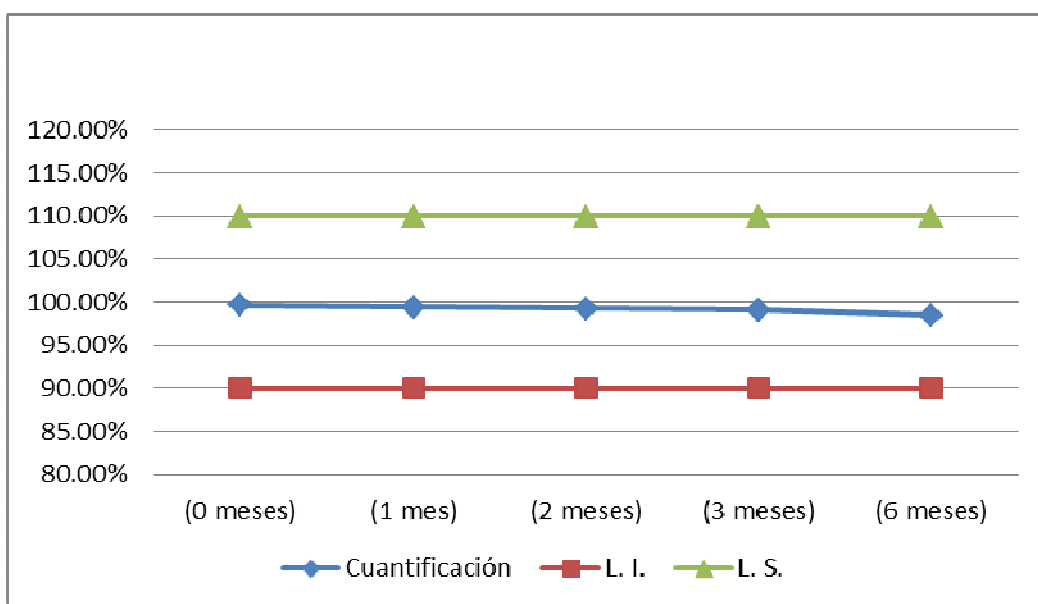


Figura 12. Comparación de contenido durante los tiempos T_0 , T_1 , T_2 , T_3 y T_4 de estabilidad acelerada en el piloto P1 (tubos de aluminio colapsible).

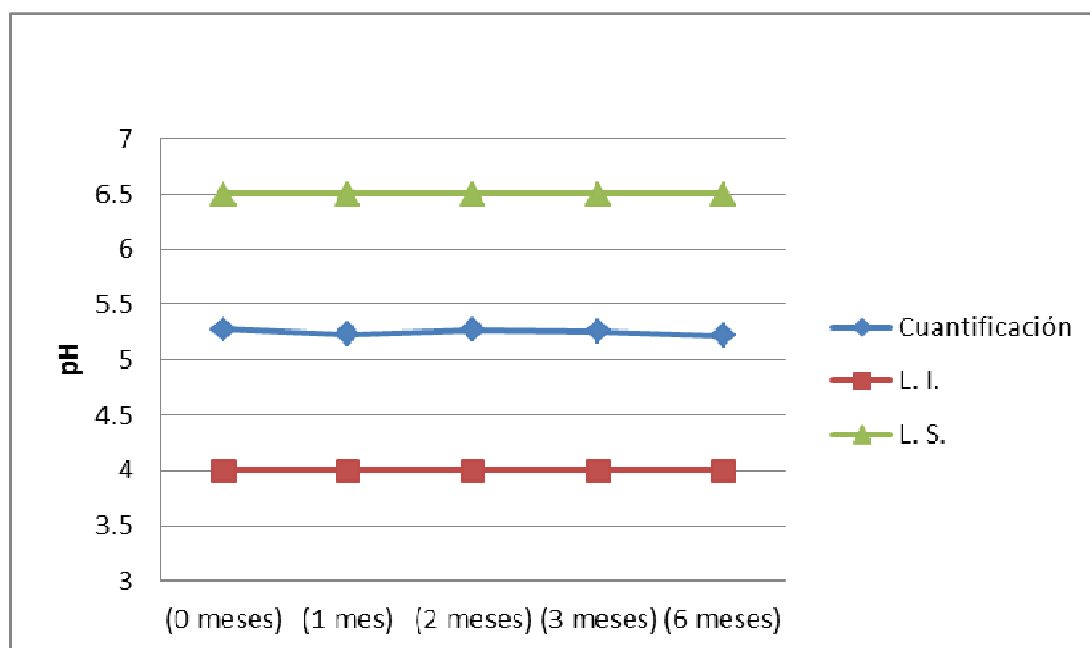


Figura 13. Comparación de pH durante los tiempos T_0 , T_1 , T_2 , T_3 y T_4 de estabilidad acelerada en el piloto P1 (tubos de aluminio colapsible).

4.2.5 ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA DEL LOTE PILOTOS P2

Tabla 20. Resultados analíticos del estudio de estabilidad acelerada del piloto P2

Presentación: Tubo de polietileno colapsible x 30 g					
Pruebas	Especificaciones	Resultados			
		T₀ (0 meses)	T₁ (1 mes)	T₂ (2 meses)	T₃ (3 meses)
Aspecto	Gel transparente a una tonalidad amarilla, de olor particular y aspecto homogéneo.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Llenado mínimo (g)	De 10 tubos el contenido neto promedio es no menor del declarado, y ninguna unidad es menor del 90% del declarado	30,12	30,11	30,12	30,10
pH (25 °C)	4,00 – 6,50	5,27	5,20	5,20	5,19
Identificación de metronidazol	Cromatografía fina (CCF) Cromatografía Líquida (HPLC)	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Cuantificación de metronidazol	Método HPLC Límites: 0,675 – 0,825 g/100 g (90,00 – 110,0 %)	0,737 g/100 g (98,25 %)	0,733 g/100 g (97,72 %)	0,701 g/100 g (93,45 %)	0,675 g/100 g (89,95 %)
Límite microbiano: Recuento total de microorganismos aerobios (RTMA): ufc/g Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (RTCHL): ufc/g Investigación de gérmenes patógenos/g: <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aureus</i> : <i>Salmonella sp.</i> <i>Escherichia coli</i> :	≤ 100	< 10	< 10	< 10	< 10
	≤ 10	< 10	< 10	< 10	< 10
	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

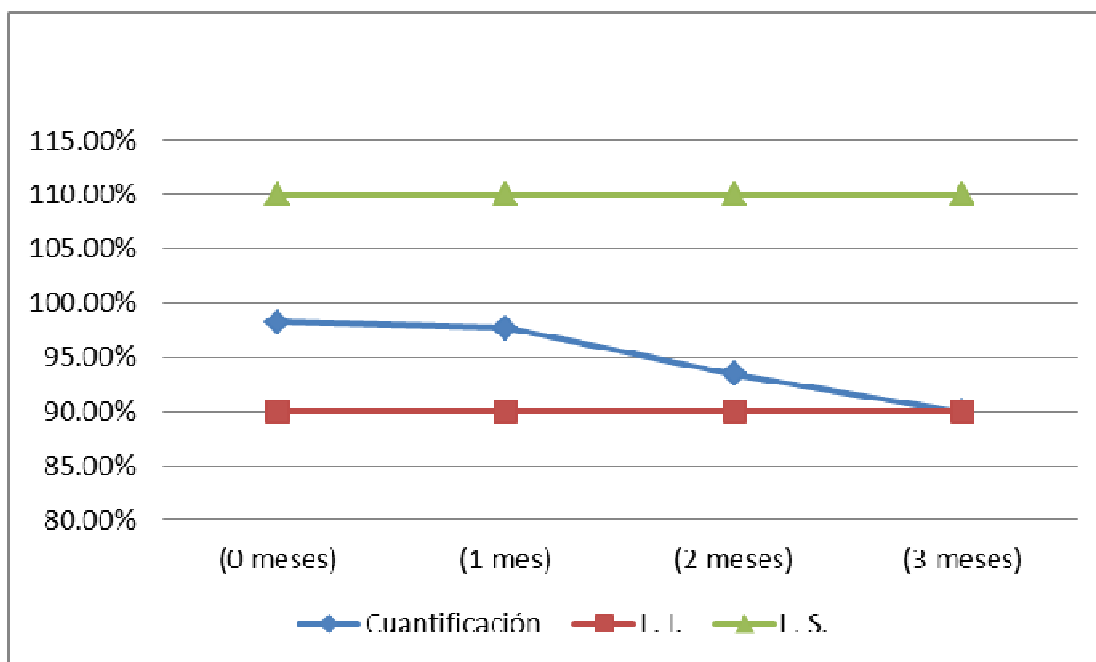


Figura 14. Comparación de contenido durante los tiempos T_0 , T_1 , T_2 , y T_3 de estabilidad acelerada en el piloto P2 (tubos de polietileno colapsible)

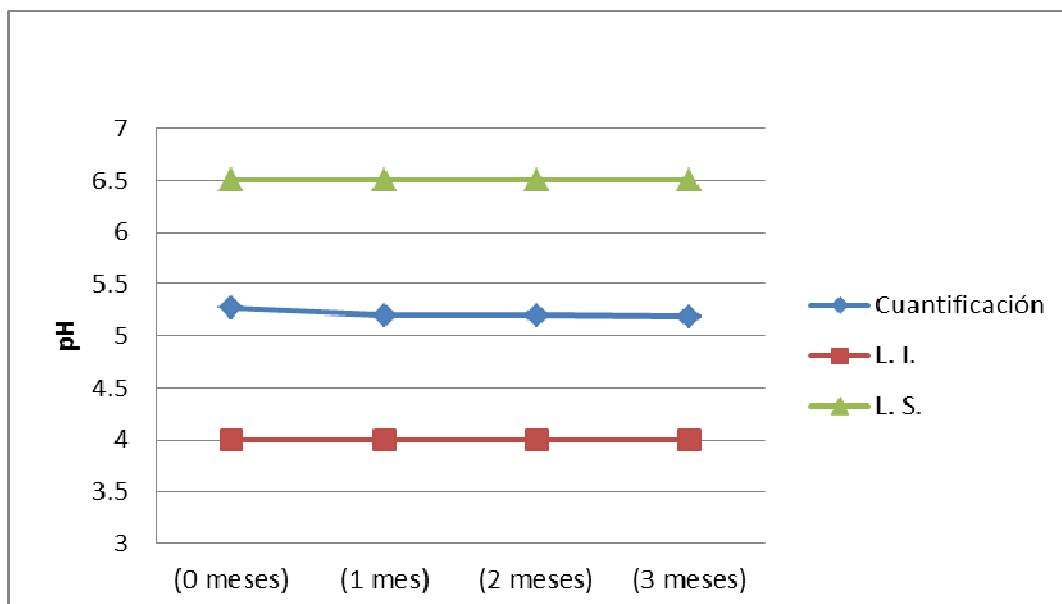


Figura 15. Comparación de pH durante los tiempos T_0 , T_1 , T_2 , y T_3 de estabilidad acelerada en el piloto P2 (tubos de polietileno colapsible)

4.3 ETAPA DE ESCALONAMIENTO INDUSTRIAL

Especificaciones: Peso promedio: 30 g /Tubo ± 1 g

4.3.1 RESULTADOS DEL CONTROL DE PESO

Tabla 21. Resultados de peso del control en proceso durante el envasado del lote industrial.

N° de Muestra	Control de peso por cada hora de envasado						
	Hora 1	Hora 2	Hora 3	Hora 4	Hora 5	Hora 6	Hora 7
1	30,52	30,56	30,52	30,49	30,51	30,56	30,54
2	30,52	30,53	30,52	30,52	30,49	30,50	30,54
3	30,50	30,54	30,54	30,51	30,56	30,51	30,52
4	30,54	30,50	30,56	30,55	30,56	30,58	30,54
5	30,56	30,54	30,50	30,53	30,57	30,51	30,55
6	30,54	30,52	30,56	30,54	30,53	30,57	30,53
7	30,54	30,50	30,50	30,55	30,56	30,54	30,56
8	30,53	30,58	30,52	30,56	30,54	30,52	30,58
9	30,56	30,54	30,52	30,52	30,52	30,59	30,58
10	30,52	30,56	30,54	30,51	30,54	30,52	30,53
Peso Promedio	30,53	30,54	30,53	30,53	30,54	30,54	30,55
Desv. Est. (%)	1,79	2,45	2,04	2,09	2,44	3,10	1,95

Promedio	
Peso	30,54
Desv. Est. (%)	2,39

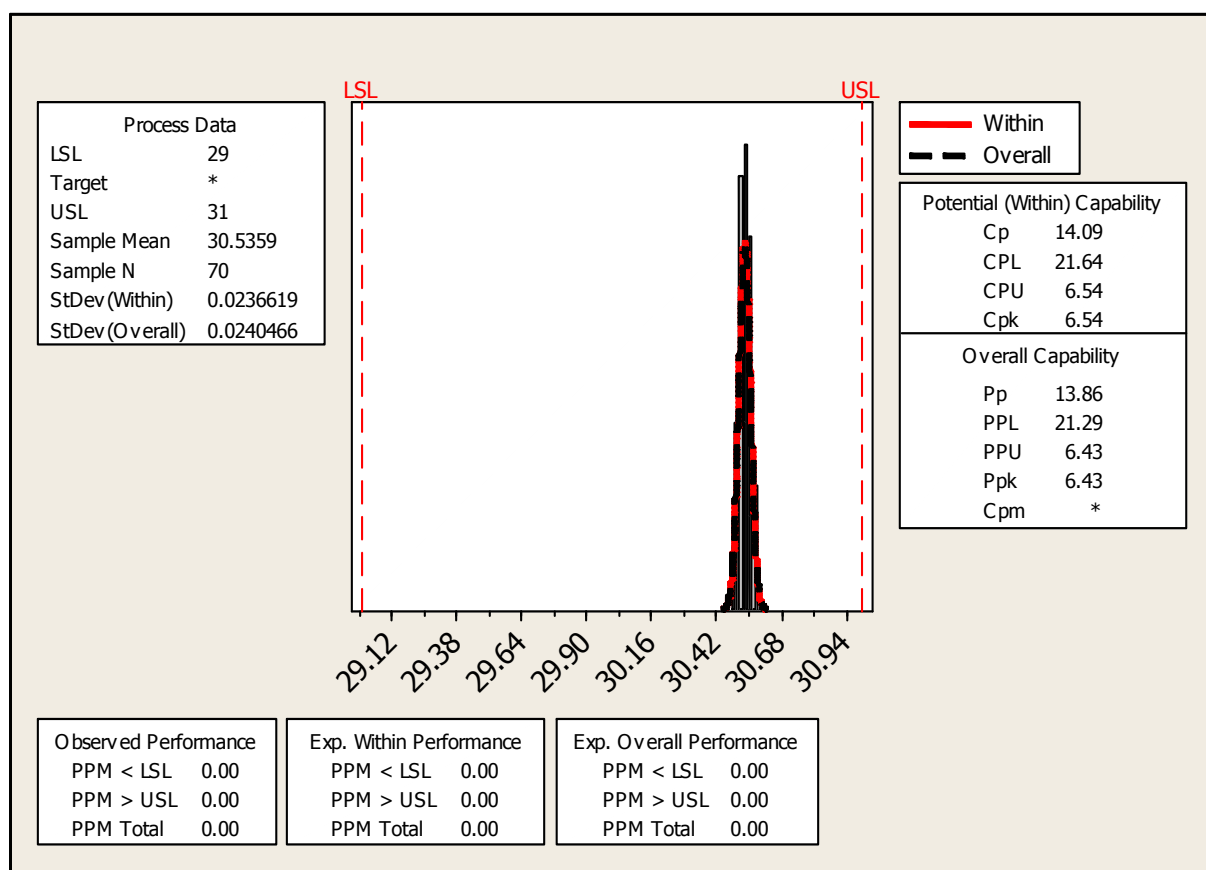


Figura 16. Control de proceso del peso durante el envasado - Lote industrial.

4.3.2 CONTROL DE HERMETICIDAD

Tabla 22. Resultados del control de hermeticidad en proceso durante el envasado del lote industrial.

Toma de muestra	Hermeticidad en tubo colapsible de aluminio						
	Hora 1	Hora 2	Hora 3	Hora 4	Hora 5	Hora 6	Hora 7
1	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
2	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
3	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
4	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
5	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
6	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
7	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
8	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
9	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
10	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Conclusión	
Hermeticidad	Conforme

4.3.3 ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICOS Y MICROBIOLÓGICO

Tabla 23. Resultados fisicoquímicos y microbiológicos del producto en proceso previo al envasado.

Pruebas	Especificaciones	Resultados
Aspecto	Gel transparente transparente a una tonalidad amarilla, de olor particular y aspecto homogéneo.	Cumple
pH (25 °C)	4,00 – 6,50	5,22
Identificación de metronidazol	Cromatografía fina (CCF) Cromatografía Líquida (HPLC)	Positivo
Cuantificación de metronidazol	Método HPLC 0,675 – 0,825 g/100 g (90,00 – 110,00 %)	0,775 g/100 g (103,33 %)
Límite microbiano: Recuento total de microorganismos aerobios (RTMA): ufc / g Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (RTCHL): ufc / g	≤ 100	< 10
	≤ 10	< 10
Investigación de gérmenes patógenos: /g <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aureus:</i> <i>Salmonella sp.</i> <i>Escherichia coli</i>	Ausente Ausente Ausente Ausente	Ausente Ausente Ausente Ausente

Tabla 24. Resultados fisicoquímicos y microbiológicos del producto terminado.

Pruebas	Especificaciones	Resultados
Aspecto	Gel transparente transparente a una tonalidad amarilla, de olor particular y aspecto homogéneo.	Cumple
Llenado mínimo (g)	Límite: De 10 tubos, el contenido neto promedio es no menor del declarado, y sólo una unidad es menor del 90 % del declarado	30,34
pH (25 °C)	4,00 – 6,50	5,21
Identificación de metronidazol	Cromatografía fina (CCF) Cromatografía Líquida (HPLC)	Positivo
Cuantificación de metronidazol	Método HPLC 0,675 – 0,825 g/100 g (90,00 – 110,00 %)	0,779 g/100 g (103,87 %)
Límite microbiano: Recuento total de microorganismos aerobios (RTMA): ufc / g	≤ 100	< 10
Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (RTCHL): ufc / g	≤ 10	< 10
Investigación de gérmenes patógenos/g: <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aureus:</i> <i>Salmonella sp.</i> <i>Escherichia coli:</i>	Ausente Ausente Ausente Ausente	Ausente Ausente Ausente Ausente

V. DISCUSIÓN

La formulación del gel de metronidazol 0,75 % implicó la selección adecuada de los excipientes, teniendo en cuenta las características de estabilidad del principio activo, el método de fabricación y las propiedades fisicoquímicas que deben poseer los geles como cuantificación del metronidazol, pH y controles microbiológicos; además de establecer el proceso de manufactura y los controles en proceso correspondientes, con el objeto de garantizar la reproducibilidad y calidad del producto final.

Después de la evaluación de compatibilidad del principio activo con los excipientes se fabricaron tres formulaciones (EN-I, EN-II y EN-III) utilizando como excipientes de fabricación: agentes gelificantes, como polisacáridos y polímeros semisintéticos y diferentes soluciones buffers. Los componentes de cada formulación se detallan en la tabla 8, así como el método de fabricación en las figuras 5,6 y 7, respectivamente.

Los resultados obtenidos en las diferentes formulaciones (EN-I, EN-II y EN-III) se presentan en las tablas 11, 12 y 13.

Si bien es cierto que los controles en proceso son importantes para asegurar la reproducibilidad del proceso de manufactura, los resultados obtenidos en la caracterización farmacotécnica y analítica de los tres ensayos realizados para la obtención del gel, fueron similares; siendo la formulación EN-I y EN-II las de menor valor en pH y cuantificación de metronidazol según los parámetros establecidos en la USP 30 (Tabla 13). En consecuencia, se descartaron las formulaciones EN-I y EN-II considerando que se buscó obtener un producto con resultados analíticos muy por encima al límite inferior (mayor a 90,00 %), eligiendo de esa manera a la formulación EN-III.

Habiendo diseñado la fórmula y el método de fabricación con los resultados conformes, de acuerdo a los parámetros establecidos en la USP, se prosiguió con la etapa piloto, en la cual se utilizaron equipos de escalonamiento para proceder a realizar una fabricación adecuada; no se evidenció problema alguno durante todo el proceso de fabricación. Este piloto fue envasado en dos tipos de material: el piloto P1 en tubos de aluminio colapsable, mientras el piloto P2 en tubos de polietileno colapsable.

Los resultados obtenidos en la caracterización farmacotécnica, analítica y microbiológico de ambos pilotos P1 y P2, fueron conformes (Tablas 14 a 18), con resultados similares de pH. Respecto a la cuantificación del principio activo ambos

pilotos cumplieron con especificación de la USP 30, con resultados de 99,67 % y 98,25 % (Límite inferior 90,00 %); éstos pilotos fueron luego sometidos a estudios de estabilidad acelerada (T° : $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ y HR: $75 \pm 5\%$) por seis meses.

El estudio de estabilidad acelerada del piloto P2 envasado en tubos de polietileno colapsible no culminaron de manera conforme la prueba de estabilidad, ya que en el segundo mes (T_2) se detectó una disminución significativa en la cuantificación de metronidazol de 97,72 % a 93,45 % (Tabla 20) estando aún por encima del límite inferior (90,00 %), siendo en el tercer mes (T_3), donde se visualizó que, a pesar de mantener las características organolépticas, pH, y el control microbiológico conforme, se observó que la concentración del principio activo disminuyó a 89,95 % (Límite inferior 90,00 %) (Tabla 20 – figuras 14 y 15), por lo que se decidió no continuar con el estudio de estabilidad acelerada.

Por otro lado, el piloto P1 envasado en el tubo de aluminio colapsible (material recomendado por la USP), cumplió con todas las pruebas analíticas realizadas, mostrando una ligera disminución en la cuantificación de metronidazol de 99,67 % en el tiempo cero (T_0), al tercer mes (T_3) 99,10 % llegando al sexto mes del estudio (T_4) con 98,53 %; además se observó una ligera variación en el pH (Tabla 19 – figuras 12 y 13). De acuerdo a los resultados obtenidos, y por la data bibliográfica se culminó de manera conforme con el estudio de estabilidad acelerada de seis meses para el piloto P1.

Los resultados obtenidos en la caracterización farmacotécnica y analítica del gel de metonidazol 0,75 % (Piloto P1), éste presentó una variabilidad del principio activo cercana a 2,00 % aproximadamente; con esto y a fin de asegurar los parámetros de calidad del gel se decidió sobredosarlo hasta un 5,00 %, sin afectar las características fisicoquímicas y microbiológicas del producto, ya que según farmacopea se permite contener desde 90,00 % hasta 110,00 % de metronidazol en el producto terminado, rango que permitió asegurar la cuantificación del principio activo.

Se procedió con el escalonamiento industrial de acuerdo a la capacidad de los equipos y del área para la realización del lote.

En el escalonamiento industrial, se obtuvieron resultados conformes en la caracterización farmacotécnica y analítica, obteniendo una cuantificación de metronidazol, como granel, de 103,33 %, y con resultados microbiológicos conformes, tal como se detallado en la tabla 23. Finalmente en el proceso de envasado los controles de proceso fueron conformes (Tabla 21 y 22).

Los resultados analíticos y microbiológicos del gel como producto terminado dentro de los parámetros establecidos en la USP 30 (Tabla 24 y figura 16), muestra resultados fisicoquímicos y microbiológicos conformes, con una cuantificación del metronidazol de 103,87 % (Rango de 90,00 % a 110,00 %).

VI. CONCLUSIONES

- El gel de metronidazol 0,75%, formulado y elaborado cumple con los parámetros técnicos de calidad exigidos por la USP 30/ NF 25.
- Se determinó como material de envase primario el tubo de aluminio colapsible de acuerdo a los resultados conformes obtenidos en los estudios de estabilidad acelerada ($40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75 HR $\pm 5\%$).
- El escalonamiento industrial y la utilización de equipos de mayor volumen de capacidad para la realización del lote industrial, no afecta el desarrollo del proceso de fabricación y las características del producto terminado.

VII. RECOMENDACIONES

- Implementar la validación del proceso de fabricación del producto y culminar los estudios de estabilidad a largo plazo en los geles elaborados, ya que se obtendrá datos más reales.
- Realizar la formulación y desarrollo de medicamentos que no son producidos en la industria nacional, con el fin de dar alternativas más accesibles a la población peruana.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salazar R. Validación industrial. 1ª ed. Barcelona, Glatt Labor Tecnic. 1999: 207 – 48.
2. Vila Jato JL. Tecnología Farmacéutica. Madrid, Ed. Síntesis. 1997: 27-69; 75-121; 449-67.
3. Faulí Trillo C. Tratado de Farmacia Galénica. 1ª ed. Madrid, Luzán S.A. 1993: 59-103, 88; 80; 92; 197-210; 206; 219.
4. Torres A, Gil E. Diseño y formulación de medicamentos. En ponencia presentada en el curso Taller Internacional: Diseño y formulación de medicamentos. Cetis. Lima, 2003: 6-26.
5. Wise D. Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology. New York, Marcel Dekker: 2000: 505 – 23.
6. Farmacopea de los Estados Unidos 30. Formulario Nacional 25. Rockville. MD. The United States Pharmacopeial Convention, 1999: 729-30; 3254.
7. Micromedix S. The complete drug reference. 34ª ed. London, Pharmaceutical Pres: 2002: 2341-44.
8. Lawrence A. Stability of Compounded Formulation 2ª ed. Washington DC, American Pharmaceutical Association: 2000: 249-80.
9. Primary and secondary packaging. New York.[En línea]; acceso 10 de octubre del 2011. Disponible en:
<http://www.authorstream.com/Presentation/vamsikrishnareddy-255056-primary-secondary-packaging-pharma-nov-seminar-science-technology-ppt-powerpoint/>
10. Acondicionamiento de medicamentos: Funciones y tipos de envasado. Departamento de farmacia y tecnología farmacéutica. Sevilla. [En línea]: Citado el 12 de febrero del 2011. Disponible en:
<http://www.alcion.es/Download/ArticulosPDF/if/11articulos.pdf>
11. Carstensen J, Rhodes C. Drug stability. Principles and practices. 3ed. New York, Informa Helthcase: 2007: 209-37.

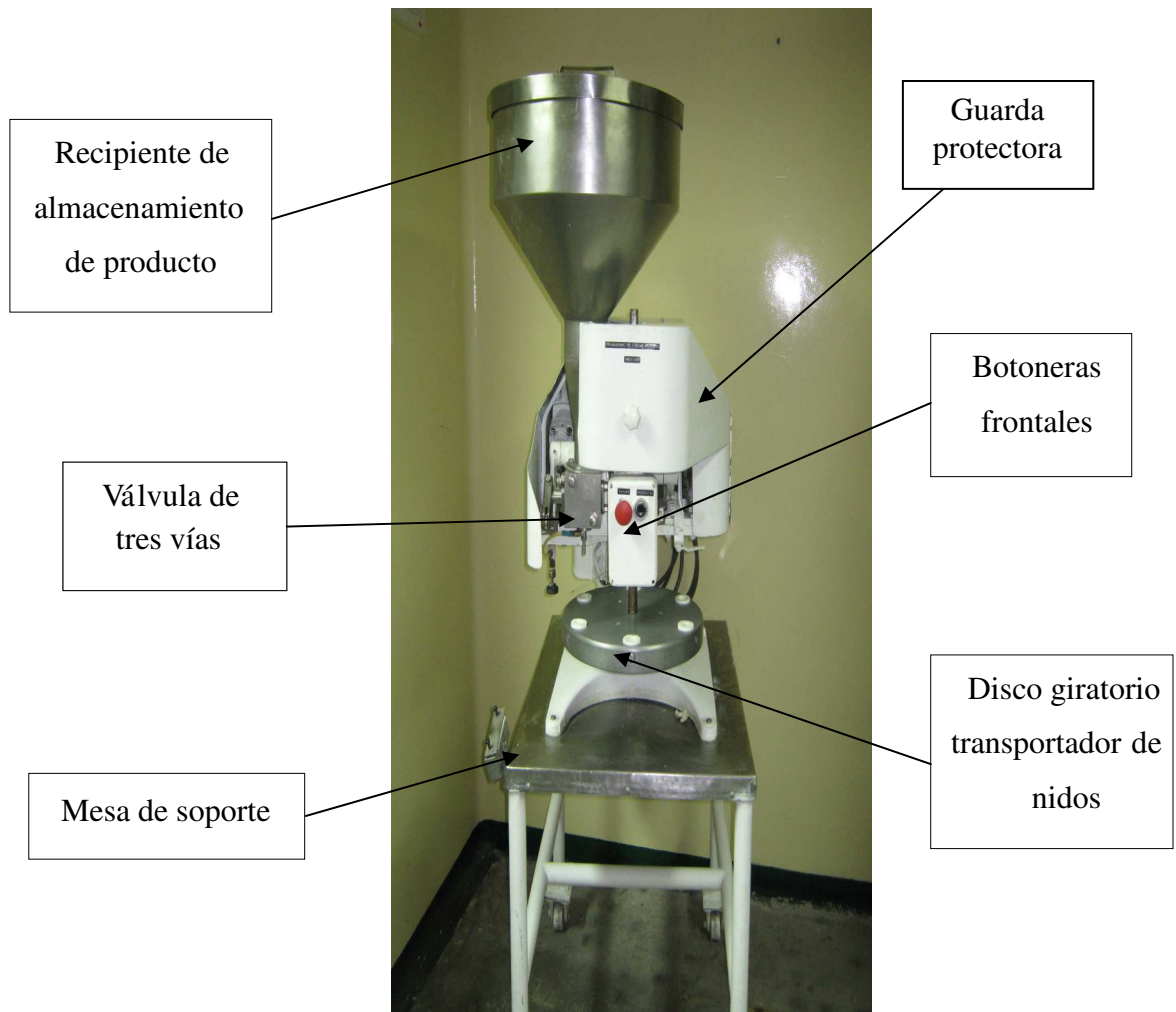
12. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Stability Testing of New Drug Substances and Products. Switzerland, ICH Expert Working Group. 2003: Q1A(R2).
13. Lund W. The Pharmaceutical Codex: Principles and Practice of Pharmaceutics. 12^a ed. London, The Pharmaceutical Press: 1994: 178-97; 77-310.
14. Bruton LL, Lazo JS, Porker KL. Goodman E. Gilman: Las bases farmacéuticas de la terapéutica. 11 ed. Bogotá, Mc Graw Hill Interamericana: 2007: 1057-60.
15. American Pharmaceutical Association. Handbook of Pharmaceutical excipientes. 10^{ma} ed. Pharmaceutical Press. Washington DC, 1986: 41-2; 184-86; 243-45.
16. Hidróxido de sodio. Ministerio de ambiente. Colombia. [En línea]: Actualizada mayo 2003; acceso 12 de febrero de 2011. Disponible en: <http://www.minambiente.gov.co/documentos/Guia17.pdf>
17. Swarbick J. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Third edition- Volumen 4. New York, 2007: 2004.

IX. ANEXOS

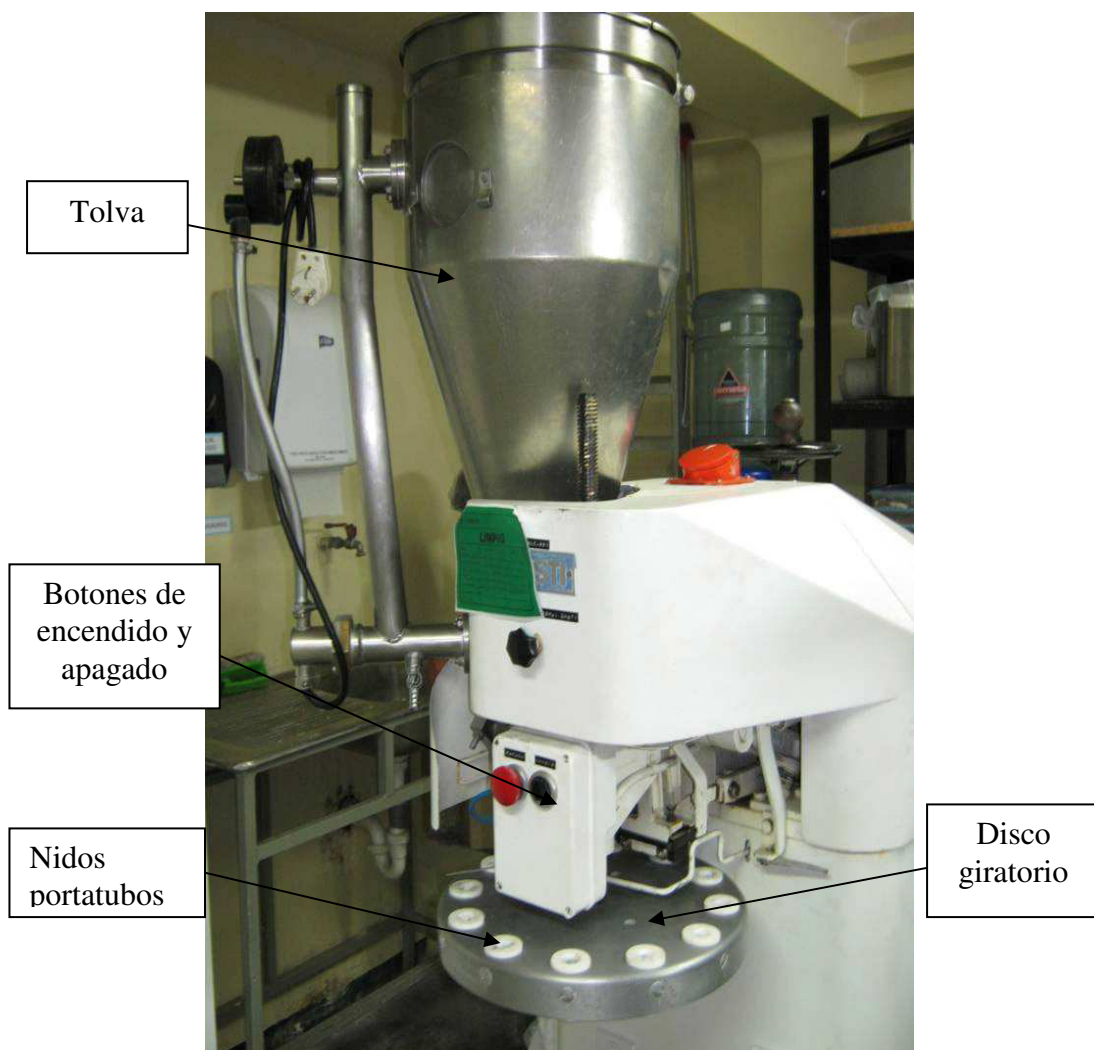
9.1. Formato de registro de control en proceso.

PRODUCTO:			O/P:			LOTE:			EQUIPO/MAQUINA:			INSTRUM EQUIPO DE MEDICION:					
ETAPA:			CANTIDAD:			FRECUENCIA:			RENDIMIENTO (UND/HORA):			N° SERIE INSTRUM/EQUIPO MEDICIÓN:					
VARIABLE:																	
PESO <input type="text"/>			DUREZA <input type="text"/>			ESPESOR <input type="text"/>			VOLUMEN <input type="text"/>			TORQUE <input type="text"/>			HERMETICIDAD <input type="text"/>		
ESPECIFICACIONES:																	
INDIVIDUAL MÁXIMO <input type="text"/>			PROMEDIO MÁXIMO <input type="text"/>			PROMEDIO <input type="text"/>			PROMEDIO MÍNIMO <input type="text"/>			INDIVIDUAL MÍNIMO <input type="text"/>					
DESV. EST. REL. MAX. <input type="text"/>			TARA <input type="text"/>						PRESIÓN DE VACÍO <input type="text"/>			TIEMPO <input type="text"/>					
FECHA																	
HORA																	
MUESTRAS	1																
	2																
	3																
	4																
	5																
	6																
	7																
	8																
	9																
	10																
PROMEDIO																	
DESV. EST. REL.																	
REALIZADO POR																	
OBSERVACIONES:												PROMEDIO TOTAL					

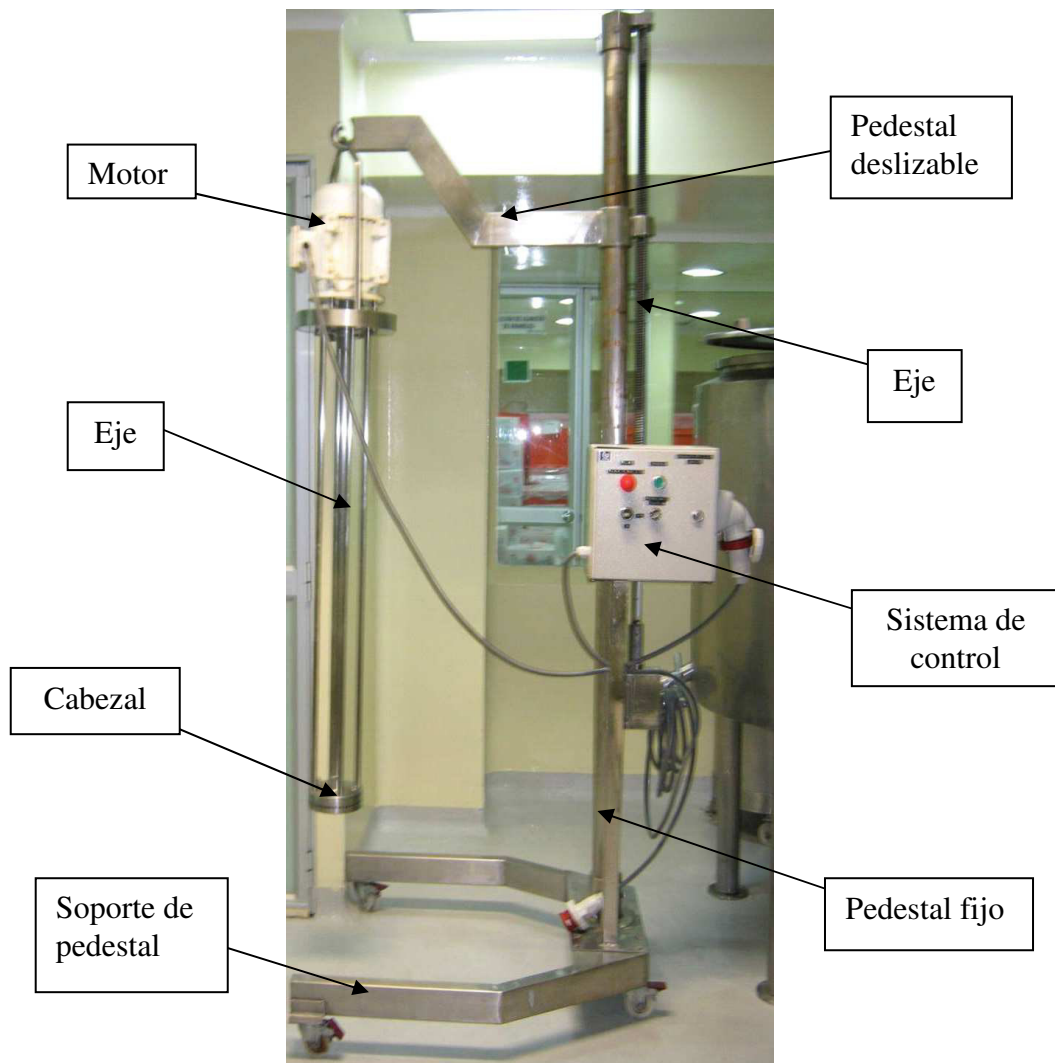
9.2. Llenadora de cremas GANZHORN STIRN



9.3. Llenadora de Crema GASTI



9.4. HOMOMIXER FAM 4,5 HP



9.5. Reactor de 500 L



Extensión de escape
de tapa

Válvula de seguridad
y manómetro

9.6. Reactor de 400 L



Extensión de escape
de tapa

Válvula de seguridad
y manómetro